



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Figueiredo Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vítigo- uma afeção dermatológica despigmentante”, referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Sophie Lopes, da Engenheira Cátia Augusto e da Professora Doutora Maria Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Figueiredo Santos

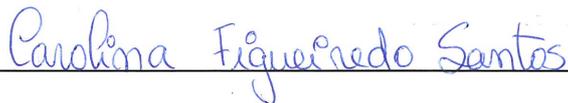
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vítigo- uma afeção dermatológica despigmentante”, referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Sophie Lopes, da Engenheira Cátia Augusto e da Professora Doutora Maria Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Carolina Figueiredo Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2015249770, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vitiligo – uma afeção dermatológica despigmentante”, apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 28 de outubro de 2020



---

Carolina Figueiredo Santos

## **Agradecimentos**

**“Não te digo adeus porque te levo sempre comigo”.**

Aos **meus pais**, por todos os sacrifícios que fizeram para que eu concretizasse este sonho, pelo apoio constante e incondicional, pelo amor e carinho desmedidos. À **minha irmã**, a minha alma gémea, pela cumplicidade e pela ternura inigualável. À **minha avó**, pelo aconchego nos momentos certos. Um obrigada nunca será suficiente. Serão sempre o meu porto de abrigo, ao qual irei sempre retornar.

Ao **meu Luís**, pelo amor, compreensão e reconforto nas horas mais incertas. Obrigada por teres tornado estes últimos anos, tão felizes.

Às **minhas amigas**, pelas memórias que criámos, pelo companheirismo, pela paciência e por todo o amor. São, sem sombra de dúvida, o melhor que levo de Coimbra.

À **Professora Doutora Maria Eugénia Pina**, por toda a dedicação e disponibilidade demonstradas. À **Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo**, um especial agradecimento por todo o incansável apoio. Um obrigada do fundo do coração!

À **equipa da Farmácia Gama Vieira**, pela forma como me receberam e integraram e por todos os ensinamentos transmitidos.

Um sincero agradecimento a toda a **equipa de I&D dos Laboratórios Basi**, pela oportunidade proporcionada.

E, por fim, a **Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, pelas amizades, pelas tradições, pelas histórias e pelas recordações, que vou levar sempre guardadas no coração.

“Success is liking yourself, liking what you do and liking how you do it”.

**Maya Angelou**

“If you can dream it, you can do it”.

**Walt Disney**

## Índice

### Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT.....	12
2.1 Pontos Fortes .....	12
2.1.1 Localização da farmácia e perfil demográfico dos utentes.....	12
2.1.2 Equipa técnica.....	13
2.1.3 Organização do estágio.....	13
2.1.4 Rastreios.....	13
2.1.5 Existência de fichas de utentes.....	14
2.1.6 Preparação de medicamentos manipulados.....	14
2.2 Pontos Fracos .....	15
2.2.1 Pandemia mundial COVID-19 .....	15
2.2.2 Plano curricular MICF .....	15
2.2.3 Conferência de receituário .....	16
2.3 Oportunidades .....	17
2.3.1 Pandemia mundial COVID-19 .....	17
2.3.2 Sábados e domingo de serviço .....	17
2.3.3 Filosofia <i>Kaizen</i> .....	17
2.4 Ameaças.....	18
2.4.1 Variações sistemáticas no PVP e nas comparticipações de MSRM .....	18
2.4.2 Medicamentos esgotados.....	18
2.4.3. Vulgarização da toma de MSRM.....	19
3. Caso Clínico – Herpes labial.....	20
4. Considerações Finais.....	21
5. Referências Bibliográficas.....	22

### Capítulo II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas .....	24
1. Introdução.....	25
2. Laboratórios Basi.....	26
3. Análise SWOT.....	27
3.1 Pontos Fortes .....	27
3.1.1 Acolhimento e breve formação inicial.....	27
3.1.2 Tarefas executadas.....	28
3.1.3 Aplicação de conhecimentos teóricos.....	30
3.2 Pontos Fracos .....	30
3.2.1 Curta duração do estágio.....	30
3.2.2 Especificidade do estágio e falta de contacto com outros departamentos .....	30
3.3 Oportunidades .....	31
3.3.1 Reforço do inglês e contacto com novas línguas .....	31
3.3.2 Realização de um estágio curricular diferenciador .....	31
3.4 Ameaças.....	31

3.4.1 Diminuto número de farmacêuticos no setor da IF.....	31
4. Considerações Finais.....	32
5. Referências Bibliográficas.....	33

### **Capítulo III - Monografia "Vitiligo- uma afeção dermatológica despigmentante"**

Abreviaturas.....	35
Resumo.....	37
Abstract.....	38
1. Introdução.....	39
2. Anatomia e Fisiologia Geral da pele.....	40
2.1 Epiderme.....	41
2.1.1 Camada basal (estrato germinativo).....	41
2.1.2 Camada espinhosa (estrato de <i>Malpighi</i> ).....	41
2.1.3 Camada granulosa.....	41
2.1.4 Camada lúcida.....	41
2.1.5 Camada córnea.....	42
2.2 Junção dermo-epidérmica (JDE).....	42
2.3 Derme.....	42
2.3.1 Derme papilar.....	43
2.3.2 Derme perianexial.....	43
2.3.3 Derme reticular.....	43
2.3.4 Vascularização.....	43
2.3.5 Inervação.....	43
2.4 Hipoderme.....	43
3. A cor da pele e a melanogénese.....	44
4. Vitiligo.....	46
4.1 Breve evolução histórica.....	46
4.2 Epidemiologia.....	47
4.3 Fisiopatologia.....	47
4.3.1 Genética.....	47
4.3.2 Autoimunidade.....	48
4.3.3 "Stress" oxidativo.....	49
4.3.4 Correlação entre a autoimunidade e/ou "stress" oxidativo.....	50
4.3.5 Hipótese neural.....	50
4.3.6 Hipótese autocitotóxica.....	51
4.3.7 Hipótese bioquímica.....	51
4.3.8 Hipótese da sobrevivência diminuída dos melanócitos.....	51
4.3.9 Hipótese melanocitorrágica.....	52
4.3.10 Hipótese relacionada com o microambiente cutâneo.....	52
4.3.11 Teoria convergente.....	52
4.4 Classificação e nomenclatura.....	52
4.4.1 Variantes do vitiligo não segmentar.....	53
4.4.2 Vitiligo segmentar.....	54
4.4.3 Formas indeterminadas/não classificáveis.....	54
4.5 Fenómeno de <i>Koebner</i> .....	55

4.6 Doença estável .....	56
4.7 Melanoma e anomalias oculares e auditivas associadas ao vitiligo.....	57
4.8 Diagnóstico .....	57
4.9 Tratamento .....	58
4.9.1 Corticosteroides tópicos.....	58
4.9.2 Corticosteroides sistêmicos (terapia oral de minipulso) .....	58
4.9.3 Inibidores da calcineurina tópicos .....	59
4.9.4 Análogos da vitamina D3 tópicos .....	59
4.9.5 Fototerapia.....	60
4.9.6 Antioxidantes .....	61
4.9.7 Minociclina .....	62
4.9.8 Agentes biológicos e outros imunossupressores.....	62
4.9.9 Tratamentos emergentes .....	62
4.9.10 Cirurgia.....	63
4.9.11 Despigmentação .....	63
4.10 Algoritmo terapêutico.....	63
4.11 Impacto psicológico .....	64
4.11.1 Camuflagem.....	65
5. Considerações Finais.....	66
6. Referências Bibliográficas .....	67

# Capítulo I

---

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Gama Vieira

## Abreviaturas

<b>AINES</b>	Anti-inflamatórios não esteroides
<b>CHTV</b>	Centro Hospitalar Tondela- Viseu
<b>DC</b>	Dermofarmácia e cosmética
<b>ES</b>	Estágio curricular
<b>FGV</b>	Farmácia Gama Vieira
<b>HSV</b>	Herpes <i>simplex</i> vírus
<b>IRS</b>	Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares
<b>IVA</b>	Imposto sobre o valor acrescentado
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MM</b>	Medicamento (s) manipulado (s)
<b>MNSRN</b>	Medicamento não sujeito a receita médica
<b>MSRM</b>	Medicamento sujeito a receita médica
<b>PCHC</b>	Produtos de cosmética e de higiene corporal
<b>PUV</b>	Preparações de uso veterinário
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>SPF</b>	Fator de proteção solar do Inglês <i>Sun Protection Factor</i>
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças do Inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

## I. Introdução

O farmacêutico é o agente de saúde responsável pelo desempenho das atividades que concernem ao medicamento e que, desta forma, salvaguardam a Saúde Pública. A Farmácia Comunitária insere-se na comunidade como um local de promoção de saúde, cujo principal objetivo é a melhoria da qualidade de vida dos utentes. No caso concreto do farmacêutico comunitário, este é muitas vezes o profissional de saúde a quem a população recorre em primeiro lugar, o que demonstra a confiança que a grande maioria das pessoas deposita nesta classe profissional. Assim, facilmente se torna evidente a importância do estágio curricular (EC) no culminar do quinto ano, como primeiro contacto com o exercício da profissão farmacêutica.

A relevância deste estágio é inegável, uma vez que faz a interligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos durante o percurso académico no MICE, e o contexto real de trabalho com que se enfrenta um farmacêutico.

O meu EC decorreu na Farmácia Gama Vieira (FGV), sediada em Tondela. A FGV localiza-se na Rua Dr. António Marques da Costa desde 2009, sendo que a direção técnica está a cargo do Dr. Pedro Gama Vieira. A restante equipa técnica é composta pelas farmacêuticas, Dra. Sophie Lopes, Dra. Fátima Vale e Dra. Ana Baptista e pelas técnicas de farmácia, Catarina Coimbra, Daniela Martins, Raquel Ferreira, Maria Saraiva, Marlene Cardoso, Marta Almeida e Ana Raquel Lopes.

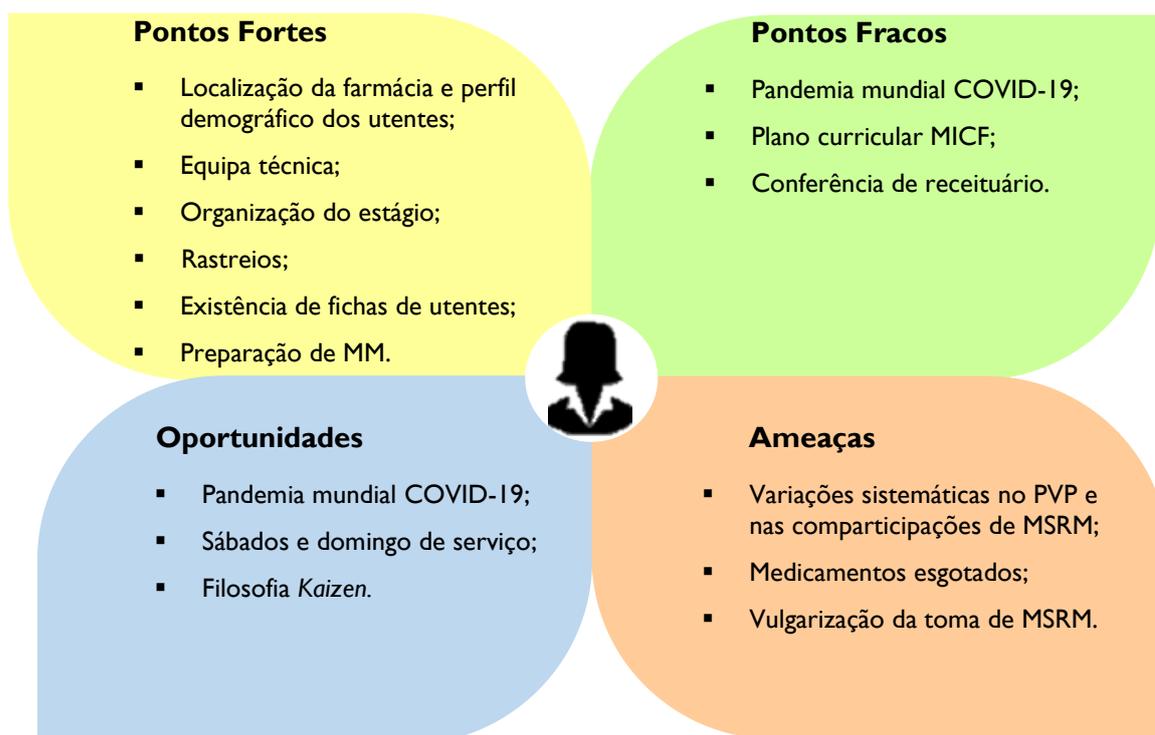
Durante o meu EC, a FGV encontrava-se em obras com o intuito de modernizar e aumentar o espaço de atendimento. Assim, no decurso do meu EC a FGV era constituída por uma zona de *front office* composta por 4 balcões de atendimento e uma vasta área onde estavam expostos os artigos de dermocosmética, produtos capilares, de puericultura, de ortopedia e suplementos alimentares. Esta área é bastante luminosa, o que transmite um ambiente muito agradável à farmácia. No *front office* podia ainda verificar-se a presença de um gabinete destinado à prestação de serviços farmacêuticos e uma casa de banho reservada para os utentes. A zona de *back office* apresentava uma área destinada à receção e verificação de encomendas, um armazém, um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados e, ainda uma casa de banho a ser usada, exclusivamente, pela equipa técnica.

O horário de funcionamento da FGV sofreu algumas alterações, no decorrer deste ano, causadas pela pandemia de COVID-19 que se instalou a nível mundial. Durante os meus primeiros meses de estágio (janeiro e fevereiro), o horário de funcionamento compreendia o período entre as 8h30 e as 21h durante os dias úteis e entre as 9h e as 14h aos sábados. Entre

os meados de março e as primeiras semanas do mês de junho, a FGV operava com horário reduzido, pelo que estava aberta entre as 9h e as 19h durante os dias úteis (com um período de pausa à hora de almoço desde as 13h até às 14h) e entre as 9h e as 14h aos sábados. Durante este período de quarentena e nas semanas subsequentes, a equipa técnica da FGV dividiu-se em dois turnos de forma a minimizar o risco de contágio. É importante salientar que a FGV, a cada 6 semanas, encontra-se em turno de serviço permanente, pelo que funciona de forma ininterrupta desde a hora de abertura à segunda-feira e a hora de encerramento na segunda-feira da semana posterior.

No presente relatório, realizo uma retrospeção da minha experiência na FGV, de uma forma abrangente, através de uma análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*). Esta análise é feita a duas dimensões: uma dimensão interna, enumerando os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) e uma dimensão externa, onde abordarei as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), que senti durante a minha breve passagem pela FGV.

## 2. Análise SWOT



**Figura 1-** Figura ilustrativa da Análise SWOT.

### 2.1 Pontos Fortes

#### 2.1.1 Localização da farmácia e perfil demográfico dos utentes

A FGV localiza-se numa estrada principal de circulação, uma área de destaque da cidade de Tondela, próxima do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV), do Centro de Saúde, posto de GNR, escolas, zonas comerciais e de restauração e, nas suas imediações, são visíveis vários lugares de estacionamento.

A distribuição etária e socioeconómica da população abrangida pela FGV é bastante heterogénea. A grande maioria dos utentes são idosos, com um nível socioeconómico baixo a médio-baixo, que se dirigem à farmácia na grande maioria das vezes, com prescrição médica. Pela sua localização prestigiada, surgem diversos utentes ocasionais que procuram medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), bem como pessoas provenientes de consultas quer do CHTV quer do Centro de Saúde que pretendem aviar as suas receitas médicas. Ocasionalmente, surgem ainda utentes fidelizados em busca de um conselho de saúde ou de uma palavra amiga.

Pelos motivos que referi, considero que estagiar na FGV foi uma mais-valia, já que me permitiu contactar com uma grande diversidade de casos clínicos e de situações, conduzindo conseqüentemente, a um enriquecimento da minha formação.

### **2.1.2 Equipa técnica**

Um dos aspetos que devo enfatizar, e que de alguma forma conduziu ao sucesso do meu EC, foi a equipa técnica que me acompanhou desde o primeiro momento. Trata-se de uma equipa jovem que se preza pelo profissionalismo, simpatia e espírito de entreatajuda, que sempre demonstrou uma disponibilidade infindável para me auxiliar nas mais banais tarefas e responder às mais simples dúvidas. Foram, indubitavelmente, um dos pilares essenciais para o meu crescimento enquanto pessoa e futura farmacêutica.

### **2.1.3 Organização do estágio**

A minha aprendizagem na FGV foi realizada de forma gradual. Uma primeira fase mais confinada a tarefas de *back office*, com a receção de encomendas e posterior armazenamento, estabeleci um primeiro contacto com o sistema informático SIFARMA 2000<sup>®</sup>, permitindo-me reconhecer os principais distribuidores e estabelecer uma associação entre nomes comerciais dos medicamentos e princípios ativos. Uma segunda fase mais vocacionada para a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente medição de pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicérideos. Neste período também acompanhei a preparação de alguns medicamentos manipulados. Na terceira fase prossegui para a etapa seguinte, o atendimento ao balcão, primeiro acompanhada e, posteriormente, de forma mais autónoma.

Esta evolução progressiva permitiu-me consolidar os conhecimentos essenciais de cada etapa antes de proceder à seguinte. Para além disso, fui-me ambientando e conhecendo melhor os medicamentos e todos os outros produtos, de forma a ganhar confiança para realizar os atendimentos o mais autonomamente possível.

### **2.1.4 Rastreios**

As farmácias não são meros locais de venda de medicamentos, pelo que podem dispor de diversos serviços farmacêuticos de bem-estar e promoção de saúde, de acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007 <sup>1</sup>.

Os rastreios são dos principais serviços farmacêuticos disponíveis na FGV e podem ser descritos pela seguinte ordem decrescente de frequência: pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicérideos. A realização de rastreios nas fases iniciais do meu estágio permitiu-me

ter um primeiro contacto com os utentes da farmácia, contribuindo, portanto, para uma maior proximidade com estes, antes de iniciar a fase de atendimento ao balcão.

A FGV dispõe de um gabinete reservado para a medição dos parâmetros bioquímicos, salvaguardando a privacidade dos utentes. O ambiente íntimo do gabinete é propício a uma interação mais pessoal. Desta forma, os utentes sentem-se mais à vontade para expor as suas dúvidas e para confessarem determinados erros na toma da medicação e nos hábitos alimentares. Após efetuar a medição e fazer o registo num cartão individual cedido pela FGV, procurava interpretar os valores obtidos, sempre tendo em conta um valor de referência.

Considero um ponto forte a prestação destes serviços na farmácia comunitária uma vez que representam uma excelente oportunidade de promover o uso racional do medicamento bem como de reforçar algumas medidas não farmacológicas, através de um aconselhamento dirigido, melhorando desta forma os cuidados de saúde da população.

É de salientar que a FGV, para além dos rastreios disponíveis diariamente, dispõe ainda de uma panóplia de outros serviços, nomeadamente entregas ao domicílio, consultas de nutrição e de podologia e administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação.

### **2.1.5 Existência de fichas de utentes**

A grande maioria dos utentes fidelizados da FGV apresenta ficha aberta na farmácia, mediante a assinatura de uma declaração de consentimento. As fichas dos utentes possuem inúmeros dados relevantes, incluindo informação biográfica e histórico de compras. Isto torna-se particularmente útil quando se pretende descobrir se o medicamento que determinado utente faz, é de marca ou genérico e, caso se trate de genérico qual o laboratório. Desta forma, evitam-se diversos erros de medicação, especialmente quando os utentes em questão são idosos, que não conhecem a medicação e apenas afirmam que “a caixa é amarela” e “o comprimido é vermelho”.

Assim, destaco a existência de fichas de utentes como um ponto forte uma vez que facilita o atendimento, sobretudo nas fases iniciais do estágio, em que ainda não há um grande à vontade com os utentes fidelizados.

### **2.1.6 Preparação de medicamentos manipulados**

O medicamento manipulado (MM) pode definir-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>2</sup>.

Os MM derivam da necessidade de adaptar a terapêutica medicamentosa a determinado doente, sempre que no mercado não exista uma alternativa similar sob a forma de produto comercializado pela indústria farmacêutica ou um produto comercial que produza um resultado terapêutico igual ao do MM <sup>3</sup>. Os MM apresentam uma relevância especial em áreas como a geriatria, pediatria, dermatologia e, mesmo em oncologia, pois possibilitam a personalização da terapêutica a um doente específico <sup>4</sup>.

Durante o meu EC na FGV tive a oportunidade de auxiliar na preparação de MM, abrangendo as diversas etapas do processo: preenchimento da ficha de preparação, posterior preparação e cálculo do preço de venda ao público (PVP). Dos MM que preparei, destaco a solução alcoólica de ácido bórico à saturação, destinada ao tratamento tópico de uma otite externa.

A preparação de MM foi um ponto forte do meu estágio uma vez que, permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, realçando a responsabilidade do farmacêutico como agente de saúde, que está incumbido de verificar a segurança e qualidade dos MM.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Pandemia mundial COVID-19**

O início do ano de 2020 foi marcado por uma grande instabilidade sanitária que se sentiu a nível mundial. Esta “célebre” pandemia veio causar uma enorme vulnerabilidade ao nosso frágil sistema de saúde e comprometer a estabilidade das nossas vidas.

As farmácias foram dos primeiros integrantes do Sistema Nacional de Saúde (SNS) a sofrer as consequências desta pandemia.

De forma a salvaguardar a saúde dos seus estudantes, e perante a iminente instalação do estado de emergência no nosso país, a Universidade de Coimbra tomou a consciente e responsável decisão de suspender os estágios. Apesar de compreender e concordar com esta atitude, considero-a um ponto fraco uma vez que interrompeu a minha formação num momento “chave” e prolongou no tempo o meu EC.

### **2.2.2 Plano curricular MICF**

Apesar de considerar que o MICF apresenta um plano de estudos bastante completo, fornecendo os conhecimentos base para o desempenho da profissão, devo ressaltar que,

como qualquer outro curso, apresenta algumas brechas que necessitam de ser preenchidas. Entre as quais destaco a importância de incluir conteúdos que permitam reconhecer os regimes de participação, tanto o regime geral como o regime especial, bem como outras situações específicas que abrangem determinadas patologias e grupos de doentes. Para além disso, considero fulcral a introdução de temáticas relativas a tipos de IVA (6% e 23%) e respetivas deduções para efeitos de IRS, já que, face à crise económica que atravessamos, diariamente era confrontada com questões relativas a estes assuntos e, por desconhecer, via-me obrigada a pedir o auxílio dos elementos da equipa técnica.

Para além disso, devo realçar a importância de reestruturar unidades curriculares como preparações de uso veterinário (PUV) e dermofarmácia e cosmética (DC), que apresentam uma formação excessivamente teórica e carecem de uma componente prática que nos prepare efetivamente para casos de aconselhamento farmacêutico. Relativamente a DC considero essencial a existência de formações com marcas como *La Roche Posay*<sup>®</sup>, *Avène*<sup>®</sup>, *Uriage*<sup>®</sup> entre muitas outras, de forma a conhecer as principais gamas, tipos de produtos existentes no mercado e principais diferenças entre eles. Este complemento à formação teórica é indispensável para um atendimento de excelência.

### **2.2.3 Conferência de receituário**

A conferência de receituário é uma atividade imprescindível e de extrema importância para a gestão e organização de uma farmácia. De uma forma simples, pode-se dizer que esta tarefa se resume à procura de eventuais erros que podem ter lugar durante o atendimento, nomeadamente troca de medicamentos ou de dosagens; aceitação de receitas que não estejam assinadas pelo médico prescriptor ou que estejam fora do prazo de validade; permuta do organismo que participa, entre outros. As receitas são organizadas por lotes, sendo que cada lote apresenta 30 receitas que pertencem ao mesmo regime de participação.

Pude auxiliar na organização das receitas por lotes, de acordo com o organismo de participação e número de lote, todavia considero esta tarefa um ponto fraco do meu estágio pois apesar de me ter sido explicado como todo o processo decorre, não pude participar ativamente e autonomamente em todo o seu circuito.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Pandemia mundial COVID-19**

Como disse anteriormente, esta pandemia mundial instalou uma grave crise sanitária em todo o mundo, com graves consequências para toda a população que nele habita. Apesar de considerar esta pandemia como um dos principais pontos fracos do meu percurso académico, confesso que teve indubitavelmente, um impacto extremamente vantajoso uma vez que me permitiu adquirir competências essenciais enquanto farmacêutica e, principalmente, enquanto ser humano.

O mês de março foi marcado por uma “corrida” insana às farmácias, a afluência à FGV foi extremamente elevada. Alguns utentes receavam ficar sem a sua medicação crónica, outros temiam que escasseasse analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. O desconhecimento do incerto levava as pessoas a tomar atitudes imprudentes e pouco ponderadas.

Toda esta azáfama que presenciei, permitiu-me alcançar aptidões fundamentais: adquirir uma maior autonomia, aprendi a lidar melhor com situações de pressão e desenvolvi uma importante capacidade de gestão de tempo.

Acredito plenamente que este período de tempo que vivenciei na FGV, me tornou numa profissional mais versátil e desembaraçada.

### **2.3.2 Sábados e domingo de serviço**

Durante o meu estágio na FGV tive a oportunidade de estagiar diversos sábados e um domingo de serviço permanente. Esta possibilidade permitiu-me presenciar uma diferente dinâmica da população. Durante o fim-de-semana era bem perceptível que os utentes se apresentavam mais pacientes, com mais tempo disponível e com uma maior preponderância para comprar PCHC (Produtos de cosmética e de higiene corporal). Por outro lado, era frequente a vinda de utentes das urgências do CHTV com prescrições médicas, esses mais apressados e impacientes. Esta oportunidade tornou o meu EC na FGV mais proveitoso e completo.

### **2.3.3 Filosofia Kaizen**

O termo *Kaizen* tem origem na cultura japonesa e significa melhoria contínua. Esta metodologia destaca a necessidade de maximização da rentabilidade, produtividade e a diminuição dos custos de uma organização. De um modo simples, é uma forma de gestão que visa reduzir o desperdício, estimular o trabalho de equipa e implementar estratégias que fomentem desta forma a melhoria <sup>5,6</sup>.

Tive o prazer de estar presente no arranque deste projeto na FGV. Uma das principais medidas concretizadas foi a criação de um placar onde estão afixadas todas as atividades a decorrer na farmácia, objetivos semanais a atingir, bem como diversas tarefas incumbidas a cada colaborador da farmácia. A visualização recorrente deste placar incentivava-me a alcançar as metas propostas, o que se tornava especialmente útil no que diz respeito ao cartão *Saúda*.

O foco desta filosofia não é somente a organização em si, mas também o indivíduo que a compõe <sup>6</sup>. Assim, considero que esta metodologia foi um dos principais pontos fortes do meu EC, já que me transmitiu ensinamentos que vou poder implementar, tanto na minha vida profissional como pessoal.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Variações sistemáticas no PVP e nas participações de MSRM**

Destaco as constantes alterações nos preços dos medicamentos e nas suas participações como uma forte ameaça ao exercício da profissão farmacêutica, uma vez que prejudicam a interação com os utentes.

Ao longo do meu EC, pude verificar que estas mudanças conduzem a descrença e ceticismo já que, a grande maioria da população acredita que as variações de preços e participações são da responsabilidade das farmácias.

O Combodart<sup>®</sup>, indicado para o tratamento da hiperplasia prostática benigna, é um exemplo que devo salientar, pois no decurso deste ano teve diversas alterações no seu PVP e na sua participação, provocadas pela entrada no mercado de novos genéricos. Foram inúmeras as vezes que me vi confrontada com a desconfiança dos utentes, o que tornava difícil o diálogo e o desempenho pleno das minhas funções como estagiária.

### **2.4.2 Medicamentos esgotados**

Durante o meu estágio, deparei-me diversas vezes com situações de rutura de *stock* de medicamentos. Este cenário torna-se particularmente grave quando o medicamento em questão não apresenta um equivalente genérico, como é o caso do Victan<sup>®</sup>. Este ansiolítico, cuja substância ativa é o loflazepato de etilo, está indicado maioritariamente, em situações de angústia e ansiedade extrema. A pandemia mundial de COVID-19 veio agravar estas sintomatologias pré-existentes, pelo que a procura disparou. Diariamente, vi-me confrontada com muitos utentes desesperados por adquirir esta medicação.

Causas como, a procura exceder a produção, quebra na produção provocada por esgotamento de matérias-primas e, principalmente exportação paralela, podem estar na origem deste problema <sup>7</sup>.

De forma a colmatar este obstáculo, a FGV mantém um reforço de *stock* de alguns medicamentos, no entanto, no caso do Victan<sup>®</sup>, foi uma solução temporária que se mostrou insuficiente. Trata-se de uma ameaça insustentável, difícil de explicar aos utentes, especialmente aos mais idosos, que por não entenderem o circuito do medicamento, não compreendem as falhas na sua medicação crónica, gerando desconfiança perante a equipa técnica.

### **2.4.3. Vulgarização da toma de MSRM**

A toma de um medicamento, seja ele um MSRM ou um MNSRM, não deve ser banalizada. Foram incontáveis as vezes em que me foi solicitada a venda de MSRM sem a respetiva receita, sempre acompanhadas dos mais diversos pretextos. Alguns utentes justificavam-se com o facto de ser medicação crónica e que sabiam como tomar, outros afirmavam que o valor da comparticipação era inferior ao preço das taxas moderadoras pagas nas consultas médicas, pelo que não lhes compensava trazer a receita.

Esta situação era especialmente comum com medicamentos pertencentes às classes dos AINES, das benzodiazepinas e dos antidepressivos. Destes três exemplos que enumerei, devo destacar como mais frequente a classe das benzodiazepinas (por exemplo o Lersedal<sup>®</sup>, o Lorenin<sup>®</sup> e o Ansilor<sup>®</sup>). Numa altura em que o mundo atravessa uma crise pandémica é de esperar que a população tenha uma maior dificuldade de agendar consulta com o seu médico, todavia o farmacêutico, como agente de saúde pública, não deve ser passivo e tem de enfatizar perante os utentes que não existem medicamentos totalmente inofensivos e que a automedicação acarreta riscos.

### 3. Caso Clínico – Herpes labial

Uma senhora com cerca de 50 anos apresentou-se ao balcão da farmácia, queixando-se da presença de pequenas vesículas esbranquiçadas e dolorosas, em torno da boca. Referiu que possuía uma sensação de comichão, de ardor e formiguelo naquela zona. Pela descrição dos sintomas, suspeitei que se tratasse de uma infeção pelo vírus herpes *simplex* (HSV) tipo I, na zona labial. Deste modo, recomendei que aplicasse um creme com um antivírico, por exemplo o aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>), cinco vezes ao dia, durante quatro dias e mencionei que, se passado 4 dias ainda não tivesse ocorrido a cicatrização, o tratamento poderia ser prolongado até aos 10 dias<sup>8</sup>. Por se tratar de uma situação extremamente contagiosa, alertei a utente que não deveria tocar noutros pontos da face após manipular as lesões, sendo que deveria lavar muito bem as mãos após cada aplicação de Zovirax<sup>®</sup>.

Na maioria das vezes, o contacto com o HSV ocorre numa idade ainda jovem, no entanto só provoca sintomas quando a pessoa é mais velha. Vários são os fatores desencadeantes que podem levar à reativação de uma infeção latente: fadiga, menstruação, stress, tensão emocional, determinados alimentos, climas frios ou luz solar excessiva, sistema imunitário enfraquecido<sup>9,10</sup>. Assim, adverti a utente para a importância de adotar alguns cuidados que possam diminuir a gravidade e frequência destes episódios: evitar alimentos muito ácidos, picantes ou salgados; uso de *stick* labiais, no mínimo, com fator de proteção 15 e toma de suplementos que reforcem o sistema imunitário. Deste modo, aconselhei a utente a tomar um suplemento designado Imuno resist<sup>®</sup>, à base de equinácea, que ajuda a estimular as defesas naturais do organismo. Nesta fase, deveria ser usado como adjuvante da terapêutica com o Zovirax<sup>®</sup>, e por isso deveria ser tomado uma vez de manhã e outra à noite. Numa fase posterior, poderia ser tomado de forma preventiva para evitar a recorrência de episódios, uma vez por dia durante 10 dias, seguido de uma paragem de 10 dias, e retomado posteriormente<sup>11</sup>. Para além disso, recomendei à utente o uso diário de um *stick* labial *Isdin*<sup>®</sup>, com um SPF (*sun protection factor*) de 50.

#### **4. Considerações Finais**

Findados os 9 semestres de formação teórica, eis que se inicia um período de intensa aprendizagem e descoberta: o estágio curricular, um período de tempo em que é permitido cometer erros e celebrar as pequenas vitórias diárias. A passagem pela farmácia Gama Vieira simboliza o culminar do meu percurso académico, e por isso representa um misto de emoções.

A profissão farmacêutica é um dos elementos chave no sistema de saúde atual, pelo que é fundamental uma formação académica completa, aliando a componente teórica ao contacto prático com a profissão. O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, deve manter-se em constante atualização e renovação técnica e científica já que a formação académica não é suficiente para um desempenho em pleno das suas funções.

A oportunidade de contactar com o quotidiano de um farmacêutico comunitário foi crucial, permitindo-me entender o seu papel de destaque na saúde e bem-estar da população. Foi, de facto gratificante, poder presenciar os desafios do dia-a-dia com que se depara um farmacêutico, bem como todos os esforços efetuados para que nada falte aos utentes.

Confesso que, a realização deste estágio evidenciou o quanto é importante e o quanto me faz feliz, a comunicação e o contacto direto com o utente. Sinto-me privilegiada por ter tido a possibilidade de estagiar na Farmácia Gama Vieira, e só tenho a agradecer a toda a equipa técnica por me terem acolhido tão bem, por toda a disponibilidade e carinho demonstrados e por sempre me terem feito sentir como um membro da equipa!

## 5. Referências Bibliográficas

1. **Decreto-Lei n. °307/2007, de 2 de novembro.** Diário da República n. °211/2007 – Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
2. **Decreto-Lei n. ° 95/2004, de 22 de Abril.** Diário da República n. ° 95/2004- Série I-A. Ministério da Saúde. Lisboa.
3. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre manipulação de medicamentos (2018)** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n006\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_manipulacyayo\\_de\\_medicamentos\\_20991760195afd9cafc3f20.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf)
4. **BARBOSA, C.M. - Manipulação clínica- dispensa clínica de medicamentos manipulados.** Revista da Ordem dos Farmacêuticos. ISSN 0872-7554.88 (2009), 1-4.
5. **PORTAL DA GESTÃO - O que é a Filosofia Kaizen?** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.portal-gestao.com/artigos/7576-o-que-%C3%A9-a-filosofia-kaizen>
6. **PORTAL DA ADMINISTRAÇÃO - Kaizen: A Filosofia da melhoria contínua.** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.portal-administracao.com/2014/10/kaizen-filosofia-melhoria-continua>
7. **APIFARMA - Caraterização e valorização do (des)abastecimento do Mercado Farmacêutico Nacional: Relatório Sumário.** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: [https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma\\_Desabastecimento\\_Relat%C3%B3rio\\_09102012%20\(2\).pdf](https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma_Desabastecimento_Relat%C3%B3rio_09102012%20(2).pdf)
8. **INFARMED - Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Zovirax** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. **MANUAL MSD - Infecções por herpes-vírus simples (HSV)** [Acedido a 14 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/herpes-v%C3%ADrus/infec%C3%A7%C3%B5es-por-herpes-v%C3%ADrus-simples-hsv>
10. **CUF - Tratamento herpes labial.** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/tratamento-herpes-labial>
11. **TILMAN - Imunoresist.** [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/fito-solucoes/gripes-constipacoes-immunoestimulante-immunoresist/>

# Capítulo II

---

## Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Laboratórios Basi, S.A



## Abreviaturas

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>API</b>	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
<b>ARM</b>	Assuntos Regulamentares do Medicamento
<b>BPF</b>	Boas práticas de fabrico
<b>CTD</b>	<i>Common Technical Document</i>
<b>EC</b>	Estágio curricular
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>HST</b>	Higiene e Segurança no Trabalho
<b>I&amp;D</b>	Investigação e Desenvolvimento
<b>IF</b>	Indústria Farmacêutica
<b>IJM</b>	<i>Injectable Manufacture</i>
<b>LSM</b>	<i>Liquid semi-solid Manufacture</i>
<b>MIA</b>	Métodos Instrumentais de Análise
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PAR</b>	<i>Public Assessment Report</i>
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>SAL</b>	<i>Sterility Assurance Level</i>
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças do Inglês <i>Strengths</i> , <i>Weaknesses</i> , <i>Opportunities</i> e <i>Threats</i>
<b>TF</b>	Tecnologia Farmacêutica

## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece uma panóplia de conhecimentos, que permite aos seus estudantes enveredar nas mais diversas vertentes do ramo farmacêutico – desde farmácia de oficina, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica (IF), análises clínicas, assuntos regulamentares, entre outras.

A FFUC possibilita que os seus alunos dividam o seu estágio curricular (EC) entre farmácia comunitária e, por exemplo, farmácia hospitalar ou IF. Ao longo do meu percurso académico, a IF sempre me suscitou interesse, razão pela qual, após muita ponderação, decidi ingressar num EC neste campo de ação.

Deste modo, optei por realizar um EC em IF ainda no decorrer da minha jornada estudantil, de forma a ter um primeiro contacto com esta saída profissional previamente ao término do curso. Era um dos meus principais objetivos experienciar outras áreas, para além de farmácia comunitária, e este EC veio colmatar esse desejo.

A pandemia de COVID-19 veio dificultar a concretização deste desejo, pelo que decidi adiar a defesa dos relatórios de estágio e da monografia, de forma a poder tirar o máximo proveito da excelente oportunidade proporcionada pela FFUC aos seus estudantes.

Assim, a 21 de setembro iniciei o meu estágio nos Laboratórios BASI, no departamento de Investigação e Desenvolvimento (I&D), sob a orientação da engenheira Cátia Augusto, a atual responsável do departamento.

No presente relatório, pretendo descrever a minha experiência neste departamento, fazendo uma breve elucidação à empresa e ao grupo em que se insere. Seguidamente, realizo uma análise crítica (Análise SWOT, do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) do meu EC, onde me debruço sobre os pontos fortes e fracos sentidos, bem como as ameaças e oportunidades detetadas.

## 2. Laboratórios Basi

Os Laboratórios Basi S.A são uma empresa farmacêutica fundada em 1956, previamente sediada em Coimbra e, desde 2012, presente em Mortágua. Caraterizam-se por ser uma indústria de capitais exclusivamente nacionais que, desenvolve, fabrica e comercializa um diversificado leque de produtos farmacêuticos. Contam com uma história de mais de 60 anos e dispõem de um portfólio que abrange mais de 240 medicamentos humanos, distribuídos por 17 áreas terapêuticas, e sob diversas formas farmacêuticas (injetáveis de pequeno e grande volume; geles, cremes e pomadas; xaropes, soluções e suspensões orais; soluções cutâneas e enemas), estando presentes em mais de 60 países <sup>1</sup>.

Os Laboratórios Basi integram o grupo FHC| Farmacêutica. Este grupo é constituído por diversas empresas, nomeadamente os Laboratórios Basi, a Empifarma, a Overpharma, a Phagecon, a Zeone e a própria FHC, que desenvolvem atividades no setor da distribuição, produção, consultoria, gestão logística e serviços tecnológicos associados a produtos de saúde <sup>2,3</sup>.

Esta indústria farmacêutica segmenta-se em duas unidades de fabrico, o LSM (*liquid semi-solid manufacture*) e o IJM (*Injectable manufacture*), este último inaugurado em 2019. O departamento de I&D encontra-se no LSM.

Os Laboratórios Basi apostam de forma intensiva na I&D, de modo a darem resposta ao mercado em que se inserem. Toda a investigação levada a cabo pelo departamento de I&D permite o desenvolvimento de formulações de formas farmacêuticas líquidas, semissólidas e injetáveis; a otimização de processos de fabrico; desenvolvimento de métodos e validação analítica; estudos de estabilidade; transferência de tecnologias e *scale-up* produtivo <sup>4</sup>. O departamento de I&D subdivide-se no desenvolvimento farmacêutico e no desenvolvimento de métodos e validação analítica. O meu EC nos Laboratórios Basi decorreu no laboratório de desenvolvimento farmacêutico.

### 3. Análise SWOT



Figura 1- Figura ilustrativa da Análise SWOT.

#### 3.1 Pontos Fortes

##### 3.1.1 Acolhimento e breve formação inicial

Dadas as exigências requeridas para o exercício de funções numa IF, torna-se imprescindível que os seus colaboradores recebam múltiplas formações iniciais com o intuito de os preparar efetivamente para as tarefas que lhes serão propostas. Nos Laboratórios Basi, a integração dos estagiários processa-se de modo similar aos restantes trabalhadores. Neste sentido, aquando do início do meu EC, assisti a diversas formações, relativas a temáticas como evolução dos Laboratórios Basi, estrutura física e organizacional desta IF, Boas Práticas de Fabrico (BPF), Melhoria Contínua, Higiene e Segurança no Trabalho (HST), entre outras. Após estas sessões formativas, fui conduzida ao LSM, mais concretamente ao departamento de I&D, onde me foi feita uma visita guiada pela minha orientadora às instalações do I&D, abrangendo o laboratório e *open space* do desenvolvimento farmacêutico onde decorreu o meu estágio, e ainda o laboratório de controlo de qualidade, onde se integra a secção de desenvolvimento analítico. Neste primeiro dia, foi-me atribuído um computador portátil com acesso à internet, que se revelou essencial na minha pesquisa e que dava acesso ao correio eletrónico do Grupo FHC, a principal forma de comunicação entre os colaboradores, permitindo que partilhasse o trabalho efetuado com a minha orientadora e restantes elementos do I&D. Para além disso,

foi-me cedido todo o equipamento de proteção individual necessário à minha permanência neste departamento, bem como medida a temperatura corporal à entrada deste complexo industrial.

Nos dias que se seguiram, foram-me transmitidos ensinamentos mais específicos relativamente ao trabalho que iria efetuar, nomeadamente foram-me ministradas noções relativas ao desenvolvimento interno do produto e a todas as fases que engloba, bem como ao *market access*, que se revelaram cruciais para uma aprendizagem em pleno, no decurso do meu EC.

### **3.1.2 Tarefas executadas**

Devo frisar que, qualquer uma das tarefas que desempenhei constitui um ponto forte do meu EC, já que conduziram à aquisição de novos conhecimentos e, conseqüentemente, ao enriquecimento da minha formação. Assim, de modo a contextualizar as atividades desenvolvidas no departamento de I&D, faço de seguida uma breve referência a como se processa o desenvolvimento de um novo produto.

O desenvolvimento interno de um produto é dividido em 4 fases principais. Na fase I é efetuada uma caracterização geral do produto, com detalhes do API (*Active Pharmaceutical Ingredient*), dos excipientes, bem como do material de acondicionamento, tendo por base uma pesquisa pormenorizada. É elaborado o relatório de desenvolvimento do produto, identificando, entre outros, requisitos e pontos críticos, os quais se deve ter em conta aquando o desenvolvimento da formulação. A fase II contempla o desenvolvimento farmacêutico e o desenvolvimento de métodos e validação analítica. Nesta fase é utilizada a informação obtida durante a fase I para efetuar o desenvolvimento experimental da formulação e do método de fabrico, bem como o desenvolvimento dos métodos associados ao novo produto e a validação dos mesmos. A fase III compreende o *scale-up* para a escala industrial e a fase IV diz respeito ao registo do produto desenvolvido.

Durante o meu EC auxiliei na elaboração de estudos experimentais enquadrados na fase II de desenvolvimento de um produto, com inúmeras finalidades, como por exemplo, avaliar o impacto da esterilização na estabilidade do produto, averiguar as conseqüências do aumento ou diminuição da quantidade de excipientes na estabilidade e cor do produto ou ainda, apurar o impacto da degradação forçada na estabilidade de determinado produto.

## **Projeto primário- Elaboração de um relatório de desenvolvimento de uma solução injetável ou para perfusão**

Conforme mencionado anteriormente, durante a fase I de desenvolvimento de um produto é elaborada uma pesquisa detalhada que é resumida num relatório abreviado de desenvolvimento. Grande parte do meu estágio foi dedicado à concretização deste documento.

O API em questão é um opióide sintético, agonista potente do recetor  $\mu$ , que pode ser administrado por via intravenosa, via epidural e via sublingual. Por via intravenosa é utilizado quer como componente analgésico na anestesia combinada, quer como anestésico primário; por via epidural e por via sublingual é utilizado no tratamento da dor do pós-operatório, acrescentando-se que, pela via epidural, é empregue ainda no controlo da dor de parto.

Previamente à elaboração propriamente dita deste relatório de desenvolvimento, necessitei de efetuar uma pesquisa rigorosa que se dividiu em 2 etapas.

Numa primeira fase, realizei uma pesquisa na literatura com o intuito de averiguar requisitos especiais e pontos críticos, tanto do princípio ativo como dos excipientes. Verifiquei que o API é suscetível à oxidação pelo que, seria indispensável que o fabrico e enchimento ocorressem sob ambiente de azoto. Por se tratar de uma solução injetável, seria imperativo a seleção de um método de esterilização que se adequasse às suas características intrínsecas. Para produtos aquosos, a 1ª linha de opção deve recair sobre a esterilização por calor húmido (vapor) através de autoclave, com um ciclo convencional a 121°C/15 minutos. Caso não seja exequível utilizar este ciclo, devem ser escolhidas condições diferentes, com um  $F_0$  (tempo em minutos de um determinado ciclo, a uma determinada temperatura, equivalente a um ciclo de 121°C)  $\geq 8$  minutos, de modo a que o SAL (*Sterility Assurance Level*) seja  $\leq 10^{-6}$ , isto é, que a probabilidade de sobrevivência de microorganismos viáveis seja igual ou inferior a  $10^{-6}$ . Se algum dos componentes for extremamente sensível à temperatura e sofrer degradação térmica, autoclavar não será uma opção válida e deverá ser usado como método de esterilização, a filtração esterilizante e processo assético. Caso o produto não possa ser filtrado através de um filtro de retenção microbiana, deve optar-se por componentes pré-esterilizados <sup>5</sup>. Constatei que, possivelmente, a formulação em questão é passível de ser autoclavada.

Numa segunda fase, procedi à realização de uma pesquisa do mercado europeu, abrangendo inúmeras bases de dados de medicamentos. Esta pesquisa destinou-se à procura

de produtos que contivessem o API de interesse, em solução injetável ou para perfusão, cuja AIM (Autorização de Introdução no Mercado) fosse autorizada. A partir dos dados presentes em RCM (Resumo das Características do Medicamento), PAR (*Public Assessment Report*) e patentes pude reter informação relevante sobre o produto que se pretendia desenvolver.

Só posteriormente, prossegui com a elaboração do relatório de desenvolvimento, cujos dados e informação não podem ser revelados por motivos de confidencialidade.

### **3.1.3 Aplicação de conhecimentos teóricos**

O MIF oferece uma formação académica muito ampla e diversificada, permitindo aos seus alunos adquirir conhecimentos em áreas distintas. Unidades curriculares como Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM), Tecnologia Farmacêutica (TF) e Métodos Instrumentais de Análise (MIA), conferiram-me noções e competências cruciais ao desenrolar do meu EC, tendo fornecido um enquadramento geral para as tarefas que vim a desempenhar. Destaco, por exemplo, os conhecimentos relativos a procedimentos de registo de medicamentos e a documentação do CTD (*Common Technical Document*), adquiridos em ARM, que se revelaram essenciais durante o meu EC.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Curta duração do estágio**

A duração do EC em IF foi estabelecida de modo a que os alunos consigam conciliar o mesmo com o estágio curricular, de carácter obrigatório em farmácia comunitária, todavia considero que se trata de um período de tempo escasso para a aquisição de competências e aptidões, relativas a este ramo de Ciências Farmacêuticas. No meu caso em particular, o EC teve uma duração inferior aos 3 meses propostos pela faculdade, fruto da crise sanitária instalada a nível mundial, o que tornou ainda mais evidente a insuficiência deste período de tempo.

Na minha opinião, julgo que uma maior duração de estágio seria fundamental para uma experiência plena e uma maior consciencialização da atuação do farmacêutico na IF.

### **3.2.2 Especificidade do estágio e falta de contacto com outros departamentos**

A meu ver, um dos pontos menos positivos do meu EC foi a ausência de contiguidade com os restantes departamentos do LSM. Acredito que ter uma perspetiva global de como se processa o funcionamento dos restantes departamentos e como todos estão interligados no

seio desta IF, teria sido uma mais-valia. Como tal, gostaria de ter tido a oportunidade de contactar com o departamento de Controlo de Qualidade, laboratório de Microbiologia e mesmo a secção de desenvolvimento de métodos e validação analítica, contudo entendo que num espaço de tempo tão curto, tal não tenha sido concretizável.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Reforço do inglês e contacto com novas línguas**

No decurso do meu EC, a língua inglesa deteve um papel fulcral. A grande maioria da literatura que li, todos os PAR, *guidelines* e patentes que necessitei de consultar eram redigidos, na íntegra, em inglês. Isto permitiu consolidar e aperfeiçoar as minhas aptidões, o que é essencial nos dias que correm. Para além disso, precisei de recorrer a inúmeras bases de dados europeias, que dispunham o seu conteúdo unicamente na sua língua nacional. Os RCM presentes nestas bases de dados contribuíram enormemente para o meu primeiro contacto com novas línguas, como o alemão, o holandês e o polonês, e o aprimorar de outras, como o francês.

#### **3.3.2 Realização de um estágio curricular diferenciador**

Muitas vezes durante o nosso percurso académico é-nos referido que o farmacêutico é um profissional de saúde polivalente. Várias são as suas áreas de atuação e o MICF dá-nos as ferramentas necessárias para nos moldarmos a cada um desses ramos. A IF representa uma das saídas profissionais do MICF e só tenho a agradecer à FFUC por permitir que os seus alunos usufruam desta oportunidade, num “ponto de viragem” do seu percurso académico. Esta possibilidade torna-se importante, não só por permitir um primeiro contacto com a IF, dando a conhecer uma realidade do mercado de trabalho, mas também por constituir um fator de diferenciação perante outros profissionais.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Diminuto número de farmacêuticos no setor da IF**

Ao longo do meu percurso pelos laboratórios BASI, pude constatar que o número de farmacêuticos a exercer neste setor é bastante reduzido, especialmente no departamento de I&D. A competitividade no setor farmacêutico é incontestável, tendo sido perceptível que muitos dos profissionais a exercer funções não têm qualquer formação base na área do

medicamento, mas que, no entanto, respondem de forma excepcional às tarefas que lhes são propostas.

É essencial que o plano curricular do MICF continue a persistir na formação de farmacêuticos multifacetados e proativos. Para isso, saliento a importância de incluir na formação académica, uma maior componente laboratorial vocacionada para a IF, um maior número de conteúdos programáticos referentes a assuntos regulamentares (que contrariamente ao que sempre pensei, é transversal a todos os departamentos de IF), entre muitos outros essenciais ao exercício da profissão farmacêutica neste setor. Somente desta forma é que garantiremos uma maior diferenciação, relativamente a profissionais de outras áreas de interesse e a farmacêuticos formados noutras instituições de ensino.

#### **4. Considerações Finais**

O período de estágio nos Laboratórios Basi, ainda que de curta duração, revelou-se uma experiência extremamente enriquecedora, na qual tive a oportunidade de consolidar e aplicar conhecimentos teóricos e de adquirir novas competências.

Num mercado onde a competitividade reina, a I&D apresenta um papel cada vez mais relevante, já que a inovação representa um fator de diferenciação face à concorrência. Por outro lado, a aposta em novas formulações, neste caso em genéricos, traduz-se em opções terapêuticas mais económicas e, desta forma, acessíveis a toda a população.

A realização deste estágio permitiu-me alargar os horizontes e obter uma nova perspetiva sobre uma área na qual o farmacêutico desempenha também uma função essencial, culminando numa visão mais aprofundada deste setor.

Findada esta jornada, agradeço aos Laboratórios Basi pela oportunidade proporcionada, bem como a todos os profissionais que me acolheram. Agradeço ainda à FFUC, por permitir aos seus alunos a realização deste tipo de estágio curricular, contribuindo deste modo para a formação de farmacêuticos mais completos e flexíveis, pautados pelo desejo contínuo de evolução profissional.

## 5. Referências Bibliográficas

1. LABORATÓRIOS BASI - **Relatório & Contas 2019** [Acedido em 11 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.basi.pt/storage/app/public/relatorios/16001580115f60793b8adf0.pdf>
2. GRUPO FHC | FARMACÊUTICA - **Grupo FHC** [Acedido em 11 de outubro de 2020]. Disponível na internet: <https://www.fhc.pt/grupo-fhc/>
3. GRUPO FHC | FARMACÊUTICA - **A nossa atividade** [Acedido em 11 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.fhc.pt/a-nossa-atividade/>
4. LABORATÓRIOS BASI - **Serviços - Desenvolvimento de produto** [Acedido em 11 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.basi.pt/servicos/desenvolvimento-de-produto>
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container** [Acedido a 30 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container#current-version-section>

# Capítulo III

---

## Monografia

Vitiligo - uma afeção dermatológica despigmentante

## Abreviaturas

<b>5-MOP</b>	5-metoxipsoraleno
<b>6-BH<sub>4</sub></b>	6-tetrahidrobiopterina
<b>7-BH<sub>4</sub></b>	7-tetrahidrobiopterina
<b>8-MOP</b>	8-metoxipsoraleno
<b>α-MSH</b>	hormona alfa-estimulante dos melanócitos
<b>ACTH</b>	hormona adrenocorticotrópica
<b>BH<sub>4</sub></b>	tetrabiopterina
<b>CL</b>	células de <i>Langerhans</i>
<b>CS</b>	corticosteroides
<b>DHA</b>	dihidroxiacetona
<b>DHI</b>	5,6-dihidroxi-indol
<b>DHICA</b>	ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>DOPA</b>	3,4-dihidroxifenilalanina
<b>GWAS</b>	<i>Genome-wide association studies</i>
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogénio
<b>IC</b>	Inibidores da calcineurina
<b>IL-2</b>	Interleucina-2
<b>IL-2R</b>	Recetor de interleucina-2
<b>JDE</b>	Junção dermo-epidérmica
<b>KP</b>	Fenómeno de <i>Koebner</i>
<b>KUVA</b>	Quelina mais UVA
<b>MAS</b>	<i>Multiple autoimmune syndrome</i>
<b>MCI-R</b>	Recetor de melanocortina do tipo I
<b>MEL</b>	Laser <i>excimer</i> monocromático

<b>NB-UVB</b>	<i>Narrowband ultraviolet B (Ultravioleta B de banda estreita)</i>
<b>OMP</b>	Terapia oral de minipulso
<b>PRP</b>	<i>Platelet-rich plasma</i>
<b>PUVA</b>	Psoraleno mais UVA
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>SCF</b>	<i>Stem cell factor</i>
<b>SNHL</b>	<i>Sensorineural hearing loss</i> (perda auditiva neuro-sensorial)
<b>Tg</b>	Tireoglobulina
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TPO</b>	Peroxidase tiroidiana
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UVA</b>	Ultravioleta A
<b>VASI</b>	<i>Vitiligo Area Scoring Index</i>
<b>VETF</b>	<i>Vitiligo European Task Force</i>
<b>VNS</b>	Vitiligo não segmentar
<b>VS</b>	Vitiligo segmentar

## Resumo

O vitiligo representa uma afeção dermatológica despigmentante, adquirida e crónica, cuja patogénese permanece ainda desconhecida. Várias têm sido as teorias propostas de forma a esclarecer a sua fisiopatologia, contudo a hipótese de destruição dos melanócitos pelo sistema imunitário parece ser a mais plausível. Trata-se do distúrbio pigmentar mais comum, com uma prevalência de 0,5-1% na população mundial, que afeta ambos os sexos de igual forma e pode surgir em qualquer idade. Caracteriza-se clinicamente pelo surgimento de manchas brancas na pele e não apresenta uma cura definitiva, pelo que o objetivo principal do tratamento é melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Quanto às opções terapêuticas de primeira linha incluem-se os corticosteroides e os inibidores da calcineurina, ambos de aplicação tópica; a segunda linha compreende a fototerapia (NB-UVB e PUVA) e os corticosteroides sistémicos; a terceira linha abrange o tratamento cirúrgico e a quarta linha representa os tratamentos despigmentantes. A despigmentação da pele normal só deve ser tida em conta como última opção, caso os pacientes sejam refratários aos tratamentos e haja uma grande extensão de pele afetada. Outros tratamentos menos convencionais como, a aplicação de antioxidantes, agentes biológicos e imunossuppressores, demonstraram bons resultados, mas são necessários estudos adicionais. O advento de tratamentos emergentes (como o *Bimatoprost*) veio abrir as portas a novas possibilidades terapêuticas. Dado o forte impacto psicossocial que esta patologia causa, as técnicas de camuflagem podem representar uma importante “solução” para diversos pacientes.

**Palavras-chave:** Vitiligo, corticosteroides, inibidores da calcineurina, fototerapia, despigmentação, camuflagem.

## **Abstract**

Vitiligo represents a depigmenting, acquired and chronic dermatological disorder, whose pathogenesis remains unknown. Several theories have been proposed in order to clarify its pathophysiology, however the hypothesis of destruction of melanocytes by the immune system seems to be the most plausible. It is the most common pigment disorder, with a prevalence of 0.5-1% in the world population, affecting both sexes equally and can occur at any age. It is clinically characterized by the appearance of white spots on the skin and does not possess a definitive cure, so the main goal of the treatment is the improvement of patients' quality of life. As for therapeutic options, the first line of treatment includes corticosteroids and calcineurin inhibitors, both of topical application; the second line comprises phototherapy (NB-UVB and PUVA) and systemic corticosteroids; the third line covers surgical treatment and the fourth line represents depigmenting treatments. Depigmentation of normal skin should only be taken into account as a last option, if patients are refractory to treatments and there is a large extension of the affected skin. Other less conventional treatments, such as antioxidants, biological and immunosuppressants agents, have shown good results but additional studies are required. The advent of emerging treatments (such as *Bimatoprost*) has opened the door to new therapeutic possibilities. Given the strong psychosocial impact that this pathology causes, camouflage techniques can represent an important "solution" for several patients.

**Keywords:** Vitiligo, corticosteroids, calcineurin inhibitors, phototherapy, depigmentation, camouflage.

## I. Introdução

Desde as civilizações mais antigas que a aparência e o aspeto físico desempenham um papel fulcral no bem-estar e autoestima de cada um, bem como no relacionamento com os outros.

As próprias sociedades modernas impõem-nos um determinado padrão de imagem, que todos nós nos sentimos “compelidos” a seguir. Vivemos assim numa época cujo foco é o indivíduo e, por isso, as pessoas cada vez mais sentem a necessidade de investir em si próprias.

A pele, órgão que nos separa do meio externo, é fundamental neste contacto exterior com o meio envolvente; a aparência, o toque, a maciez, a exalação de odores, a coloração e a sensibilidade da pele são responsáveis pela atração física e social do indivíduo, e, portanto, os cuidados com a pele são essenciais na rotina diária de toda a população <sup>1</sup>.

As doenças da pele são frequentes e motivo de procura de ajuda, contudo muitas vezes o médico dermatologista não é a opção inicial, representando uma excelente oportunidade de intervenção farmacêutica. O farmacêutico, como agente de saúde pública, deve fornecer informação concisa e precisa, face às exigências de uma população cada vez mais instruída.

Algumas patologias da pele são auto-resolutivas e não necessitam de qualquer intervenção terapêutica (pitiríase rosada), outras são crónicas e apresentam um grande impacto na qualidade de vida pelo que o tratamento dermatológico pode aliviar os sintomas apesar de não representar uma cura definitiva (psoríase), outras podem ser fatais se não for realizado um diagnóstico precoce (melanoma).

A frequência das afeções da pele varia de acordo com a idade. Nas crianças, a dermatite atópica é a doença mais frequente até à idade escolar. Representa a manifestação cutânea de atopia e está ligada a uma predisposição genética a alergia. Pode ser associada a asma ou rinite alérgica e as crianças apresentam pele seca com muita comichão. Nos bebés mais pequenos, surgem particularmente no rosto (face e testa), nas crianças com 1 ou 2 anos surgem nas dobras dos joelhos e cotovelos, ou ainda nos polegares (pelo chuchar). Nos adolescentes, a afeção mais frequente é a acne que afeta cerca de 80% desta faixa etária; caracteriza-se muitas vezes, pela presença de “pontos negros” e borbulhas vermelhas localizadas essencialmente ao nível da face. Se não for tratado convenientemente pode deixar cicatrizes de difícil remoção. A idade adulta representa a altura em que surgem a grande maioria dos melanomas, cujo desfecho depende do diagnóstico precoce. É nesta faixa etária que surge também a dermatite alérgica de contacto associada muitas vezes à área profissional em que trabalham (profissionais de

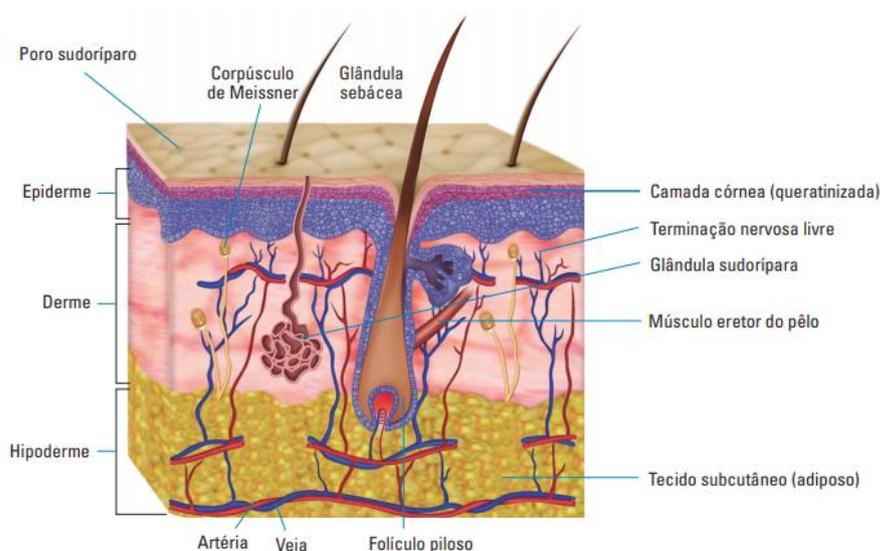
saúde, por exemplo). Nos idosos, é comum surgirem reações na pele provocadas pela polimedicação, que são frequentemente, difíceis de diagnosticar <sup>2</sup>.

Vitiligo é uma afeção despigmentante, adquirida e crônica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza clinicamente, pelo surgimento progressivo de manchas brancas, resultantes da perda seletiva de melanócitos <sup>3,4</sup>.

Na presente monografia abordo, de forma breve, a fisiologia da pele e a melanogênese de forma a introduzir o conceito de vitiligo. Na primeira parte faço referência à evolução histórica, à epidemiologia e à fisiopatologia (enumerando as diversas teorias propostas) do vitiligo. Na segunda parte descrevo a clínica da doença e a forma de diagnóstico. Na terceira parte destaco a importância do tratamento e as opções disponíveis, bem como o impacto desta patologia na qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Anatomia e Fisiologia Geral da pele

A pele constitui o maior órgão do corpo humano, desempenhando funções vitais tais como proteção, revestimento, controlo da temperatura, função sensorial, absorção da radiação solar (UV) e síntese de vitamina D. Desempenha também uma importante função estética <sup>1,5</sup>. A complexa estrutura da pele bem como as suas características físico-químicas transformam-na numa importante linha de defesa face a fatores externos e auxilia na manutenção de homeostase do corpo humano <sup>6</sup>. Na Figura I encontra-se explícita esta estrutura.



**Figura I**- Estrutura da pele. Adaptada de <sup>7</sup>.

A pele, anatomicamente, divide-se em três camadas que se inter-relacionam do ponto de vista funcional: epiderme, derme e hipoderme <sup>7</sup>.

## **2.1 Epiderme**

A epiderme (do grego *e*pi = acima; *derma* = pele) é o estrato mais superficial e também o mais fulcral. É avascular, constituída por um epitélio pavimentoso estratificado e queratinizado, é fina, contudo resistente, apresentando várias camadas de células justapostas <sup>7,8</sup>.

**É constituída por:**

### **2.1.1 Camada basal (estrato germinativo)**

Camada que une a derme à epiderme, sendo composta por células de forma cúbica que se multiplicam de forma contínua e dão origem às células das restantes camadas <sup>1,7</sup>. A camada basal é constituída por queratinócitos que apresentam forma cilíndrica, citoplasma basófilo, núcleos grandes, alongados, ovais e hiper cromáticos; melanócitos que são células dendríticas de origem neuroectodérmica (crista neural) responsáveis por sintetizar e armazenar melanina (pigmento que atribui cor à pele, além de absorver a radiação ultravioleta) e células tácteis <sup>7,8</sup>.

### **2.1.2 Camada espinhosa (estrato de Malpighi)**

Localiza-se acima da camada basal e é constituída por células poliédricas que vão se tornando achatadas à medida que se aproximam da superfície. Nesta camada estão presentes as células de *Langerhans* (CL), que são dendríticas com origem na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas e que desempenham uma função imunológica essencial. É de salientar que se têm observado alterações qualitativas e quantitativas das CL em determinadas condições patológicas, entre as quais o vitiligo <sup>7,8,9</sup>.

### **2.1.3 Camada granulosa**

É composta por um pequeno número de camadas de células losangulares, de estrutura granulosa e com uma coloração mais escura, devido aos grânulos de querato-hialina <sup>7</sup>.

### **2.1.4 Camada lúcida**

É uma camada fina e clara presente nas regiões palmoplantares (palmas das mãos e dos pés) e nos lábios. Possui células transparentes e achatadas e situa-se entre a camada córnea e a camada granulosa <sup>1,7</sup>.

### **2.1.5 Camada córnea**

Trata-se da camada mais superficial e corresponde ao resultado do processo de diferenciação que se inicia na camada basal, na qual as células se multiplicam de forma contínua e à medida que migram em direção à superfície se tornam achatadas. Durante esta migração as células perdem o núcleo, encontrando-se, portanto, repletas de queratina<sup>1,7</sup>. Este processo de maturação que decorre até alcançarem a camada córnea demora, aproximadamente, 26 a 28 dias. Estas células superficiais são eosinofílicas, anucleadas e com elevada quantidade de queratina que, lhes proporciona, elasticidade, impermeabilidade e resistência<sup>7</sup>.

### **2.2 Junção dermo-epidérmica (JDE)**

Esta estrutura faz a união entre a derme e a epiderme. A JDE exibe um duplo efeito pois atua quer como barreira quer como filtro, sendo seletiva e permitindo a passagem de nutrientes da derme para a epiderme e como filtro para células inflamatórias ou neoplásicas<sup>7</sup>.

### **2.3 Derme**

A derme localiza-se sob a epiderme e apresenta uma espessura que varia entre 0,3 a 3 milímetros<sup>7</sup>. Trata-se de um tecido de sustentação mais profundo que a epiderme, espesso e vascularizado, rico em mucopolissacarídeos (substância fundamental) e material fibrilar (fibras de colagénio, elásticas e reticulares)<sup>8,9</sup>. Os principais componentes da derme são o colagénio (70% a 80%) que proporciona resistência, a elastina (1% a 3%) que confere elasticidade, e proteoglicanos, capazes de restabelecer as funções da pele. Estão presentes ainda fibras de reticulina e fibras proteicas, vasos sanguíneos (que transportam nutrientes essenciais e removem toxinas) e linfáticos, órgãos sensoriais, terminações nervosas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas (que regulam as oscilações de temperatura do corpo) e sebáceas (que lubrificam)<sup>1,7</sup>. Estes elementos estão envolvidos pela substância fundamental que é composta maioritariamente por mucopolissacarídeos, no entanto contém vários outros componentes celulares, nomeadamente macrófagos, fibroblastos, mastócitos, leucócitos, linfócitos T e células dendríticas. A substância fundamental funciona como um gel viscoso que facultar resistência mecânica à pele de forma a lidar com as compressões e os estiramentos<sup>7,9</sup>.

Estruturalmente, a derme subdivide-se em 3 camadas: derme papilar, derme perianexial e derme reticular<sup>9</sup>.

### **2.3.1 Derme papilar**

Corresponde a 1/5 da derme, é mais delgada, vascularizada e preenche as lacunas entre as cristas epidérmicas, dando origem às papilas dérmicas, que vão em direção epiderme<sup>7,8,10</sup>. A derme papilar representa, portanto, uma pequena camada de fibras de colagénio e fibras elásticas de orientação vertical e uma substância fundamental menos espessa que na derme reticular, rica em tecido conjuntivo, fibroblastos e vasos sanguíneos<sup>7,9</sup>.

### **2.3.2 Derme perianexial**

Apresenta a mesma estrutura que a derme papilar, contudo circunda os anexos cutâneos<sup>7</sup>. Juntamente com a derme papilar forma uma unidade anatómica denominada *derme adventicial*<sup>9</sup>.

### **2.3.3 Derme reticular**

Corresponde à restante derme (cerca de 4/5), representando uma porção de maior espessura. Localiza-se abaixo do nível das cristas epidérmicas e é constituída por fibras colagêneas espessas e fibras elásticas que se dispõem paralelamente e ainda a substância fundamental, que se encontra em menor quantidade comparativamente à derme papilar<sup>7,9</sup>.

### **2.3.4 Vascularização**

Na derme estão presentes vasos sanguíneos e linfáticos que vascularizam a epiderme. O suprimento vascular está limitado à derme e ocorre graças à presença de um plexo profundo em conexão com um plexo superficial. Os dois plexos estão intimamente ligados através de vasos comunicantes e o controlo do fluxo sanguíneo por estes vasos possibilita o controlo da temperatura corporal.

### **2.3.5 Inervação**

A inervação também está presente na derme e ocorre através de nervos motores autónomos e nervos sensoriais somáticos. O sistema autónomo é responsável pela piloereção, secreção de suor e constrição da vasculatura cutânea. O sistema somático é responsável pelas sensações de dor, prurido, tato, vibração, pressão, entre outras<sup>7</sup>.

## **2.4 Hipoderme**

A hipoderme (do grego *hipo*=abaixo; *derma*=pele), também denominada como tecido celular subcutâneo ou panículo adiposo, localiza-se abaixo da derme, sendo por isso a camada

mais profunda da pele <sup>7</sup>. É composta unicamente por adipócitos e atua como reserva calórica e isolante térmico e, em determinadas situações, funciona como amortecedor de traumas mecânicos <sup>8,9</sup>. Divide-se em duas camadas: a camada areolar, superficial e a camada lamelar, profunda <sup>7</sup>. A quantidade de tecido adiposo pode variar consoante determinados factores, nomeadamente, a região do corpo, a idade e o sexo <sup>8</sup>.

### **3. A cor da pele e a melanogénese**

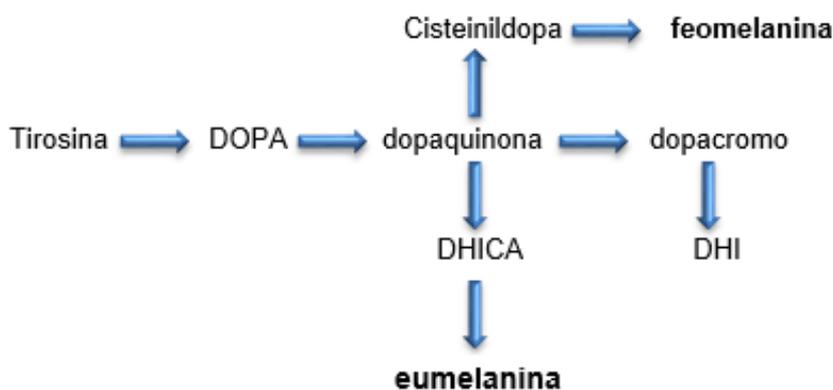
A cor da pele resulta da combinação de múltiplos factores <sup>11</sup>. Melanogénese é, como o próprio nome indica, a síntese de melanina por melanócitos. Estas células produtoras de melanina são dotadas de propriedades únicas e fascinantes que as tornam uma importante fonte de inspiração para novas abordagens e problemas biomédicos e tecnológicos <sup>12</sup>. Os melanoblastos são os precursores dos melanócitos e são células não pigmentadas que têm origem em células embrionárias da crista neural. Após o fecho do tubo neural, estes melanoblastos migram para várias regiões do corpo humano <sup>13</sup>. Assim, para além da pele, os melanócitos também estão presentes na orelha, no aparelho ocular, no sistema nervoso central (leptomeninges), nas mucosas e nos pelos; a sua presença em vários tecidos, leva a que o início e a extensão da melanogénese possam ser influenciados por inúmeros factores intrínsecos e extrínsecos, bem como por factores genéticos pré-determinados, como idade e etnia <sup>9,13</sup>.

A quantidade de melanócitos varia consoante a área do corpo, contudo não varia entre diferentes raças e, por isso as diferenças de pigmentação devem-se à capacidade funcional dos melanócitos e não ao seu número <sup>9</sup>. A porção de melanócitos decresce numa proporção de 6 a 8% por década, em áreas não foto-expostas. Assim, apesar da cor da pele ser influenciada maioritariamente, pela melanina, determinados pigmentos exógenos amarelos denominados carotenóides, também modelam a cor da pele. Similarmente, a quantidade de capilares e a cor do sangue que percorre os capilares apresentam implicações no tom da pele <sup>10,14</sup>. As distribuições fenotípicas da cor da pele pelas diferentes latitudes do planeta também podem ser explicadas por outros aspetos, entre os quais a síntese de vitamina D <sup>14</sup>.

Os melanócitos possuem no seu citoplasma, melanossomas que são estruturas intracitoplasmáticas onde a melanina é produzida e armazenada, antes da sua distribuição pelos queratinócitos circundantes <sup>9,13,14</sup>. Os melanossomas podem caracterizar-se como organelos

altamente especializados, onde ocorre, para além da síntese e deposição da melanina, o armazenamento da tirosinase sintetizada pelos ribossomas. Estas estruturas apresentam vários estágios, que vão desde o estágio I ao estágio IV. No estágio I, exibem uma forma esférica e sem melanina e no estágio IV, revelam uma forma oval e com uma elevada deposição de melanina <sup>14</sup>. As diferenças entre as raças mais pigmentadas e as menos pigmentadas residem sobretudo na qualidade dos seus melanossomas, que nos indivíduos de cor negra são maiores, mais densos e maduros, enquanto nos de cor clara, são mais pequenos e tendem a ficar agrupados. Adicionalmente, nos indivíduos negros os melanócitos apresentam muitas dendrites comparativamente aos caucasianos <sup>10,14</sup>.

A melanogénese é um processo biossintético que tem início com um aminoácido essencial, a tirosina. Este aminoácido sofre a ação da tirosinase. A hidroxilação da tirosina pela tirosinase produz DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina) <sup>9,14</sup>. A DOPA é oxidada a dopaquinona pela tirosinase até se formar dopacromo. O dopacromo descarboxila-se espontaneamente para se formar DHI (5,6-dihidroxi-indol). Na presença de catiões divalentes, forma-se um intermediário carboxilado DHICA (ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico). Este composto sofre oxidação até originar eumelanina. Quando a dopaquinona encontra compostos sulfidrílicos, é formada cisteinildopa e, conseqüentemente, feomelanina <sup>14,15,16</sup>. Na Figura 2 encontra-se ilustrado, resumidamente, este processo biossintético.



**Figura 2** - Melanogénese. Adaptada de <sup>16</sup>.

A eumelanina é um polímero acastanhado-preto e insolúvel e, pelo contrário, a feomelanina é um polímero vermelho-amarelado e solúvel. Indivíduos com pele mais escura apresentam maior quantidade de melanina e uma maior proporção de eumelanina, enquanto indivíduos com um tom de pele mais clara apresentam uma menor quantidade de ambos os componentes <sup>14</sup>.

A proporção de eumelanina e de feomelanina é controlada pelo MCI-R (receptor de melanocortina do tipo I), que determina a expressão fenotípica da cor da pele <sup>14</sup>. Este receptor pertence à família dos receptores acoplados à proteína G e os seus agonistas incluem  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanócitos) e a ACTH (hormona adrenocorticotrópica) <sup>13,17</sup>.

## 4. Vitiligo

### 4.1 Breve evolução histórica

A palavra “vitiligo” é mundialmente conhecida e deriva do grego *vitelius* (vitelo) uma vez que as manchas brancas características desta patologia se assemelhariam às áreas brancas deste animal <sup>18</sup>.

Vitiligo foi descrito pela primeira vez há 3500 anos nos textos egípcios e indianos, pelo que o estigma social desta patologia está presente desde a Antiguidade <sup>19</sup>. No Papiro de *Ebers* (1500 A.C), faz-se menção a duas doenças dermatológicas, sendo que ambas envolviam a alteração da cor da pele. Uma delas não deveria ser tratada (provavelmente esta seria a lepra) e a outra caracterizava-se unicamente pela falta de pigmentação (provavelmente seria o vitiligo) <sup>18,20</sup>. Referências que datam desta época reportam à Índia, mais concretamente, à escritura védica da Índia, a *Atharva Veda*. Neste documento antigo estava mencionado uma doença denominada *Kilas*, derivada do sânscrito *kil* que significa “branco”. A tradução do *Atharva Veda* em 1905 permitiu identificar a doença *Kilas* como vitiligo <sup>20</sup>. Para além do termo *Kilas* existia ainda outro conceito para definir as máculas brancas, nomeadamente *Svitra* <sup>5</sup>.

O livro sagrado do Budismo *Vinaya Pitak* (500 AC) refere que homens e mulheres com vitiligo não eram elegíveis para casar e textos hindus sugerem que as pessoas que sofriam desta patologia, provavelmente teriam roubado roupa numa vida passada <sup>18,19</sup>.

A Bíblia menciona determinadas condições da pele usando o termo hebraico “Zara’at” (“manchas brancas”), no Antigo Testamento, aludindo a diferentes afeções cutâneas, sendo que muitas delas foram interpretadas como sinal de pecado que, no contexto da Bíblia, simboliza um castigo enviado por Deus. Isto conduziu ao preconceito geral da população em relação às “manchas brancas”, que poderiam denotar vitiligo, lepra ou mesmo outras dermatoses <sup>18,20</sup>.

## 4.2 Epidemiologia

O vitiligo consiste no distúrbio pigmentar mais comum, com uma prevalência de 0,5-1% na população mundial <sup>3,21</sup>. Afeta ambos os sexos de igual forma, no entanto as mulheres procuram tratamento dermatocósmético mais frequentemente, possivelmente devido ao impacto social negativo e à sua autoestima. Esta patologia é mais frequente em mulheres jovens do que em homens jovens, sendo que o pico de prevalência nas mulheres ocorre na primeira década de vida e o pico de prevalência nos homens sucede por volta dos 50 anos <sup>4</sup>.

Esta patologia pode surgir em qualquer idade, contudo vários estudos demonstram que 50% dos casos ocorrem antes dos 20 anos e cerca de 70 a 80% dos casos surge antes dos 30 anos. Foram reportados casos de bebés de 6 semanas que contraíram a patologia <sup>4,22</sup>. Afeta igualmente diferentes raças, etnias e fototipos, contudo o impacto psicológico pode ser maior em indivíduos de cor mais escura pois as manchas são mais perceptíveis <sup>19</sup>.

## 4.3 Fisiopatologia

O vitiligo é a hipomelanose adquirida mais frequente, com um efeito psicológico bastante devastador. Como mencionado anteriormente, esta dermatose é causada pela destruição progressiva dos melanócitos, contudo o fator “major” que conduz a esta destruição permanece ainda desconhecido. Trata-se de uma doença multifatorial e várias hipóteses têm sido apresentadas nas últimas décadas de forma a explicar esta destruição prematura e seletiva; têm sido atribuídas a mecanismos imunológicos, mutações genéticas, “stress” oxidativo aumentado, acumulação de compostos tóxicos, alterações do ambiente celular ou mesmo mecanismos neurogénicos. Estudos recentes referem que a hipótese de destruição dos melanócitos pelo sistema imunológico é provavelmente a mais forte e mais plausível <sup>4,23</sup>. No entanto, diferentes mecanismos podem atuar sinergicamente e conduzir ao mesmo resultado clínico.

### 4.3.1 Genética

Verificou-se em múltiplos estudos que o vitiligo foi mais prevalente em familiares diretos de pacientes com a patologia, o que forneceu evidências precoces da sua hereditariedade <sup>24</sup>. Cerca de 20% das pessoas com vitiligo apresentam pelo menos um familiar de primeiro grau com a patologia e o risco relativo para estes familiares está aumentado 7 a 10 vezes <sup>3</sup>. O irmão de um paciente com vitiligo apresenta um risco de 6% de desenvolver a doença e

gêmeos homozigóticos apresentam apenas uma taxa de concordância de 23%, o que sugere também uma forte componente não genética <sup>3,4,24</sup>.

Os desenvolvimentos recentes mais importantes foram dois estudos GWAS (*Genome-wide association studies*), realizados em larga escala, um na população caucasiana e outro na população chinesa, que juntos identificaram e confirmaram pelo menos 16 *loci* diferentes (uns são componentes da imunidade inata e outros da imunidade adaptativa), responsáveis pela suscetibilidade para o vitiligo <sup>3,25,26</sup>. Praticamente, todos estes genes codificam proteínas envolvidas na regulação do sistema imunitário e/ou foram geneticamente associados a outras doenças autoimunes como por exemplo, diabetes tipo I, hipotireoidismo e artrite reumatoide. A exceção é o gene TYR que codifica a proteína tirosinase que é a enzima chave na biossíntese da melanina. Nos caucasianos, uma variante *missense* TYR, R402Q, é responsável tanto pela proteção relativa ao vitiligo generalizado, como ao aumento da suscetibilidade ao melanoma maligno <sup>3,25</sup>.

Pode concluir-se que esta dermatose é herdada de uma forma não mendeliana, multifatorial e com um padrão poligênico <sup>4,27</sup>.

#### **4.3.2 Autoimunidade**

Esta hipótese parece ser a mais plausível e apresenta evidências substanciais a seu favor já que é suportada por vários estudos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos <sup>4,28</sup>. A autoimunidade está fortemente implicada na destruição dos melanócitos e, por isso, o vitiligo é frequentemente considerado um distúrbio autoimune <sup>28</sup>. É sustentada pela observação concomitante de vitiligo e outras patologias autoimunes, nomeadamente distúrbios da tiroide (tiroidite de *Hashimoto* e doença de *Graves*), endocrinopatias tais como doença de *Addison*, diabetes *mellitus*, alopecia areata, anemia perniciosa, psoríase e síndrome poli-glandular autoimune. Relativamente aos distúrbios da tiroide, verificou-se em diversos estudos que os pacientes com vitiligo apresentam elevados níveis de anticorpos direcionados aos principais antígenos da tiroide – peroxidase tiroídiana (TPO) e tireoglobulina (Tg). *Multiple autoimmune syndrome* (MAS) pode ser definido como a coexistência de três ou mais doenças autoimunes, sendo que uma delas é necessariamente uma doença dermatológica autoimune, como por exemplo vitiligo <sup>22,29</sup>.

A destruição dos melanócitos implica alterações na imunidade humoral e celular <sup>29</sup>. Segundo esta teoria, relativamente à imunidade humoral, a evidência mais convincente é a presença de anticorpos circulantes que são essencialmente imunoglobulinas classe G,

encontrados na camada basal da epiderme e direcionados a antígenos melanocíticos<sup>27,28</sup>. O papel destes anticorpos permanece ainda incerto, no entanto verifica-se uma descida dos seus níveis em pacientes com vitiligo que respondem às terapêuticas<sup>27</sup>. Uma das primeiras provas da participação da imunidade celular na patogênese do vitiligo foi a descoberta de infiltrações de células T nas margens das lesões cutâneas associadas a áreas despigmentadas, bem como no sangue periférico de indivíduos com vitiligo<sup>29,30</sup>.

São necessários mais estudos para esclarecer o papel do sistema imunitário na destruição dos melanócitos.

#### **4.3.3 “Stress” oxidativo**

O “stress” oxidativo resulta da superprodução de espécies pró-oxidantes nas células ou da redução da capacidade antioxidante celular, e pode conduzir a alterações nos ácidos nucleicos, lípidos e proteínas, resultando em mutagênese ou mesmo morte celular. Caracteriza-se, portanto, pelo desequilíbrio entre a síntese de compostos oxidantes e os compostos de defesa antioxidantes<sup>31,32</sup>.

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são produzidas durante os processos metabólicos, maioritariamente nas mitocôndrias. A produção de ROS pode ser acentuada sob diversas condições patológicas (inflamação, por exemplo) bem como pela exposição a fatores externos (UV por exemplo). Os melanócitos são especialmente vulneráveis à produção excessiva de ROS devido à sua função: síntese de melanina<sup>31</sup>. Verificou-se que pacientes com vitiligo exibem elevados níveis epidérmicos de ROS, representados principalmente sob a forma de peróxido de hidrogênio e peroxinitrito. Para além disto, observou-se ainda que os melanócitos da pele com vitiligo perilesional apresentam um retículo endoplasmático dilatado e anormalidades ao nível da estrutura da mitocôndria e dos melanosomas. Tais defeitos estruturais correlacionam-se com uma atividade mitocondrial danificada, levando a um aumento de ROS<sup>28</sup>.

Pacientes afetados por esta dermatose apresentam ainda baixos níveis de agentes antioxidantes - enzima catalase (catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio), superóxido dismutase, glutatona peroxidase, 6-fosfato-desidrogenase e vitaminas C e E, detetados tanto no soro como na epiderme dos pacientes<sup>24,28</sup>.

Elevados níveis de ROS em pacientes com vitiligo apresentam consequências desastrosas pois estes agentes são capazes de oxidar e inibir as hormonas ACTH e  $\alpha$ -MSH, que apresentam um papel crucial na melanogênese. É ainda importante salientar que as ROS

podem induzir peroxidação lipídica, aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, danos no DNA, entre outros <sup>28</sup>.

#### **4.3.4 Correlação entre a autoimunidade e/ou “stress” oxidativo**

Estas duas hipóteses são as mais sustentadas cientificamente e muitas vezes consideradas como sendo mutuamente exclusivas, no entanto é provável que a patogénese do vitiligo envolva tanto o sistema autoimune como o “stress” oxidativo. Inúmeras evidências apontam para um sinergismo entre as duas hipóteses, conduzindo a uma perda direta ou indireta de melanócitos <sup>33</sup>.

Distúrbios autoimunes, como o vitiligo, caracterizam-se pelo desenvolver de um estado inflamatório crónico, conduzindo ao acumular de ROS <sup>28</sup>. As ROS são produzidas durante a melanogénese e são controladas pelos compostos de defesa antioxidantes. Uma diminuição da atividade ou dos níveis destes compostos, assim como defeitos no processo de melanogénese, leva ao excesso de ROS. Este aumento de ROS traduz-se em stress oxidativo que apresenta um efeito tóxico sobre os melanócitos e pode também induzir uma reação autoimune a estes uma vez que ROS estão envolvidos na ativação das células T e os antioxidantes estão envolvidos na redução da proliferação de células T, da expressão de IL-2R (receptor de interleucina-2) e da produção de IL-2 <sup>33</sup>. O “stress” oxidativo agudo ou crónico pode levar a modificações em proteínas melanocíticas estruturais ou funcionais que passam a agir como neo-antigénios e a desencadear auto-reatividade. Assim, de acordo com esta inter-relação, o “stress” oxidativo e a autoimunidade interagem iniciando e/ou amplificando a perda de melanócitos no vitiligo <sup>28</sup>.

#### **4.3.5 Hipótese neural**

Esta teoria baseia-se no facto dos melanócitos derivarem da mesma linhagem embrionária que as células do sistema nervoso, ou seja, da crista neural <sup>34</sup>. Desta forma, uma desregulação nervosa, tanto sistémica como local, pode danificar os melanócitos <sup>4</sup>. Verificou-se que pacientes com vitiligo apresentavam um aumento do neuropeptídeo Y intralesionalmente e perilesionalmente e de norepinefrina, acompanhados de uma diminuição da atividade da acetilcolina esterase. O aumento destes neurotransmissores é diretamente citotóxico para os melanócitos e pode apresentar também um efeito indireto através de vasoconstrição local, conduzindo a hipoxia e subsequente aumento de ROS, nomeadamente, de peróxido de hidrogénio <sup>4</sup>.

Esta teoria é sustentada pelo facto de o vitiligo surgir muitas vezes após um período de intenso “*stress*” emocional <sup>27</sup>.

#### **4.3.6 Hipótese autocitotóxica**

Esta teoria resulta do facto de metabolitos tóxicos resultantes quer da exposição ambiental quer de vias de síntese intrínsecas de melanina, poderem se acumular e conduzir a danos nos melanócitos de indivíduos <sup>4</sup>.

Durante a melanogénese geram-se produtos tóxicos como dopa e dopaquinona, no entanto, os melanócitos apresentam um mecanismo de “proteção” capaz de os eliminar. Indivíduos em que há uma deficiência neste mecanismo, ocorre uma acumulação de produtos tóxicos, levando à destruição dos melanócitos e, clinicamente, à despigmentação <sup>34</sup>.

#### **4.3.7 Hipótese bioquímica**

Uma desregulação na via da biopterina predispõe uma citotoxicidade dos melanócitos, originando consequentemente, vitiligo, dando base a esta hipótese <sup>4</sup>.

Verificou-se que pacientes portadores de vitiligo apresentam uma superprodução de 6BH<sub>4</sub> (6-tetrahydrobiopterina) e uma acumulação do seu isómero 7BH<sub>4</sub> (7-tetrabiopterina) <sup>4,34</sup>. BH<sub>4</sub> é um cofator essencial a várias etapas do metabolismo intracelular, nomeadamente a hidroxilação de aminoácidos aromáticos como a L-fenilalanina e a L-tirosina <sup>34</sup>. Atua assim como cofator da fenilalanina hidroxilase, a enzima que converte a fenilalanina proveniente da dieta em tirosina. O aumento de 6BH<sub>4</sub> leva à acumulação de 7BH<sub>4</sub> e de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogénio), sendo que 7BH<sub>4</sub> inibe a fenilalanina hidroxilase. 6BH<sub>4</sub> é tóxico a altas concentrações <sup>4</sup>. São necessários estudos de modo a verificar a plausibilidade desta teoria.

#### **4.3.8 Hipótese da sobrevivência diminuída dos melanócitos**

O SCF (*stem cell factor*), um fator de crescimento derivado dos queratinócitos, regula o crescimento e sobrevivência dos melanócitos através da sua ligação ao recetor *c-kit*, um recetor tirosina quinase.

Esta teoria afirma que uma redução no número destes recetores ou uma diminuição no SCF derivado dos queratinócitos pode explicar a patogénese do vitiligo <sup>4</sup>.

### 4.3.9 Hipótese melanocitorrágica

Esta teoria explicita o fenómeno de *Koebner* (descrito posteriormente no decorrer da monografia). De uma forma simples, esta hipótese propõe que a perda de melanócitos se deve a fricção mecânica e a outros fatores de “*stress*”.

Verificou-se em múltiplos estudos que, pacientes com vitiligo apresentam elevados níveis de tenascina, uma glicoproteína da matriz extracelular que inibe a adesão dos melanócitos à fibronectina, o que contribui para a sua perda <sup>4</sup>.

### 4.3.10 Hipótese relacionada com o microambiente cutâneo

Esta hipótese afirma que se verifica um desequilíbrio das citocinas no microambiente epidérmico das lesões do vitiligo. Observou-se uma diminuição das citocinas que estimulam os melanócitos e um aumento das citocinas que inibem os melanócitos, particularmente o TNF alfa (fator de necrose tumoral alfa). De acordo com esta teoria, é atribuído um papel fulcral ao microambiente cutâneo <sup>4</sup>.

### 4.3.11 Teoria convergente

A causa do vitiligo permanece ainda desconhecida, no entanto torna-se evidente que vários processos fisiológicos se encontram envolvidos. De forma a sintetizar todos os factores que poderiam contribuir para a patogénese desta dermatose surgiu uma nova teoria, a **teoria convergente**. De acordo com esta hipótese, vários fatores podem atuar sinergisticamente ou independentemente de forma a provocar a perda dos melanócitos. Fatores genéticos, mutações, autoimunidade, “*stress*” oxidativo, ambientes celulares alterados podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia <sup>27</sup>.

## 4.4 Classificação e nomenclatura

Esta afeção dermatológica pode dividir-se em 2 classes principais: vitiligo não segmentar (VNS), que é a forma mais comum e vitiligo segmentar (VS).

VNS engloba diversas variantes e evolui com o tempo, tanto em extensão quanto em distribuição. Neste grupo inclui-se o vitiligo acrofacial, mucoso, generalizado, universal, misto e algumas variantes mais raras <sup>3,35,36</sup>.

Clinicamente, o VNS é caracterizado por máculas despigmentadas que variam desde alguns até vários centímetros, afetando ambos os lados do corpo e, na grande maioria das vezes, com uma distribuição simétrica. Com o progredir da patologia podem ser observadas algumas margens lesionais hiperpigmentadas após a exposição a UV, especialmente em

indivíduos de pele mais escura. Contrariamente ao VS, no VNS os pêlos do corpo geralmente são “poupados” e permanecem pigmentados <sup>36</sup>.

#### 4.4.1 Variantes do vitiligo não segmentar

**Acrofacial:** afeta rosto, cabeça, mãos e pés e muitas vezes envolve a região perioral e as extremidades dos dedos <sup>35</sup>.

**Mucoso:** afeta a mucosa oral e genital. Em indivíduos de pele clara, raramente se observa vitiligo da mucosa oral. Quando afeta apenas uma mucosa classifica-se como indeterminado <sup>35,36</sup>.

**Generalizado:** caracteriza-se por máculas frequentemente simétricas e que podem afetar qualquer parte do tegumento, principalmente mãos, dedos, face e áreas corporais expostas a trauma <sup>35</sup>.

**Universal:** corresponde à despigmentação completa ou quase completa da pele. É a variante que afeta a maior extensão do tegumento (80 a 90% da superfície corporal) e a mais comum na idade adulta. Geralmente é precedida pela forma generalizada <sup>35,36</sup>.

**Misto:** refere-se à presença concomitante de VS e VNS. Na maior parte das vezes, o VS precede o VNS <sup>35</sup>.

**Variantes raras (*punctata*, *minor* e *folicular*):** Vitiligo *punctata* relaciona-se com a presença de máculas despigmentadas pontiformes nitidamente demarcadas, com um tamanho que varia desde 1 a 1,5mm. Vitiligo *minor* ou hipocrômico caracteriza-se pela presença de máculas hipopigmentadas com uma distribuição seborreica na face e pescoço, associadas a outras máculas presentes no tronco e couro cabeludo, e que surgem sem qualquer processo de inflamação precedente. Esta variante está limitada a indivíduos de pele escura. Vitiligo folicular produz uma despigmentação primária do folículo piloso, sem afetar a pele circundante<sup>3,37,38</sup>.

Nas Figuras 3 e 4 estão ilustradas duas variantes do VNS, o vitiligo acrofacial e o generalizado.



**Figura 3** - Vitiligo acrofacial. Adaptada de <sup>3</sup>.



**Figura 4** - Vitiligo generalizado. Adaptada de <sup>3</sup>.

#### 4.4.2 Vitiligo segmentar

VS refere-se a máculas despigmentadas com um padrão de distribuição segmentar e com um início rápido. Normalmente surge em idades mais precoces do que o VNS e a lesão característica é muito semelhante à do VNS.

O VS pode afetar um, dois ou mais segmentos do corpo. A forma unissegmentar é a mais comum, com máculas presentes em apenas um dos lados do corpo, geralmente respeitando a linha média do corpo. Menos frequentemente, pode afetar vários segmentos do corpo e ter uma distribuição segmentar bilateral. Contrariamente, ao VNS, o VS apresenta um envolvimento precoce dos melanócitos dos folículos capilares, com 50% dos casos de VS a apresentar poliose nas áreas afetadas (*leukotrichia*). A presença de *leukotrichia* relaciona-se com uma maior resistência às terapêuticas instituídas <sup>3,35,36</sup>.

Na grande maioria das vezes, a despigmentação progride no segmento afetado ao longo de 6-24 meses e depois permanece estável. Porém, muito raramente, depois de estar inativa por vários anos, a mácula progride novamente. Em algumas situações ainda mais raras, as lesões podem tornar-se generalizadas <sup>3</sup>.

#### 4.4.3 Formas indeterminadas/não classificáveis

**Vitiligo focal:** refere-se à presença de máculas brancas isoladas, sem uma distribuição segmentar e que não evoluem após um período de 1 a 2 anos. Podem progredir para VS e VNS.

**Mucoso:** quando apenas uma mucosa é afetada e não se desenvolve por um período mínimo de 2 anos <sup>3,35</sup>.

Na Tabela seguinte encontram-se enumerados, de forma resumida, os tipos e variantes de vitiligo.

**Tabela I** - Classificação clínica do vitiligo. Adaptada de <sup>35</sup>.

Tipos	Variantes
<b>Vitiligo não segmentar</b>	Acrofacial
	Mucoso
	Generalizado
	Universal
	Misto
	Formas raras ( <i>punctata</i> , <i>minor</i> e folicular)
<b>Segmentar</b>	Unissegmentar, bissegmentar ou plurissegmentar
<b>Formas indeterminadas</b>	Focal
	Mucoso (apenas uma mucosa)

#### 4.5 Fenómeno de Koebner

O fenómeno de *Koebner* (KP), também conhecido como resposta isomórfica ou isomorfismo, pode ser definido como o desenvolvimento de lesões em locais da pele sujeitos a trauma, de doentes com determinadas doenças cutâneas. Estas lesões são clínica e histopatologicamente, semelhantes à doença de pele original. Feridas, cicatrizes e queimaduras são os fatores mais frequentemente associados ao surgimento de KP. No vitiligo, o KP é responsável pelo aparecimento de lesões despigmentadas isomórficas que são facilmente reconhecíveis pela sua forma. A incidência de KP no VNS situa-se entre 15 e 70%, no VS a sua ocorrência é controversa <sup>36,39</sup>.

O vitiligo é mais proeminente em áreas frequentemente expostas a agentes traumáticos e, para além disso, a localização das lesões está frequentemente, relacionada com áreas da pele sujeitas a fricção constante provocada por atividades do quotidiano diário, como vestir ou cuidados pessoais. Estes estímulos são denominados de fatores crónicos de “Koebnerização” e podem ser responsáveis pela cronicidade do vitiligo.

A presença ou ausência de KP é bastante útil para orientar a intervenção terapêutica, especialmente no que diz respeito a cirurgia <sup>36</sup>.

#### 4.6 Doença estável

A determinação da estabilidade da doença é essencial para a tomada de decisões terapêuticas, contudo a definição clínica de estabilidade é “subjéitiva”, devendo, por isso, ser avaliada através de inúmeras formas.

Um das principais características do vitiligo é a ausência de sinais e sintomas clínicos de inflamação, no entanto diversos estudos demonstram que pode ser encontrada resposta inflamatória nas margens de lesões despigmentadas. A presença ou ausência de infiltrado inflamatório nas margens das lesões pode ser útil para determinar o estágio clínico, no entanto, a biópsia da pele não é considerada um marcador objetivo da estabilidade da doença. O registro fotográfico das lesões é especialmente útil em lesões individuais quando a cirurgia é tomada em consideração, devendo para o efeito ser tido em conta um período mínimo de 12 meses<sup>36</sup>.

A estabilidade “global” não é uma medida confiável e, por isso, deve ser feita uma análise individual das lesões e inclusive, ter em conta as próprias observações efetuadas pelo doente. A *Vitiligo European Task Force* (VETF), que inclui médicos especialistas e cientistas de todo o mundo, propôs um sistema que combina a análise da extensão, o estágio da doença bem como a sua progressão. A extensão é avaliada segundo a Regra dos 9 (também empregue na avaliação da dermatite atópica), uma regra usada para estimar a área de cada superfície corporal de um indivíduo, e a cada uma destas áreas atribui-se a percentagem de área afetada. O estágio da doença baseia-se na pigmentação cutânea e capilar e varia desde 0 até 4 (sem despigmentação até despigmentação completa), observada na maior mancha despigmentada. A progressão é avaliada através da observação com lâmpadas de *Wood*, num quarto escuro, sendo atribuída uma pontuação de -1 às manchas em regressão, 0 às estáveis e +1 às que estão em progressão.

Para além do sistema VETF, existe ainda um parâmetro quantitativo denominado VASI (*Vitiligo Area Scoring Index*), que é calculado usando uma fórmula que inclui as contribuições de todas as regiões do corpo, num intervalo que varia desde 0 a 100. Ambos permitem uma avaliação regional das lesões<sup>3,40</sup>.

Idealmente, a estabilidade deve ser avaliada usando os critérios combinados de um sistema de pontuação clínico (VETF ou VASI), da descrição feita pelo doente e de registos fotográficos das lesões<sup>36</sup>.

#### 4.7 Melanoma e anomalias oculares e auditivas associadas ao vitiligo

Existe uma associação deveras interessante entre melanoma e vitiligo. O desenvolvimento de vitiligo em pacientes com melanoma parece indicar um prognóstico favorável já que o mecanismo patológico que conduz ao aparecimento de vitiligo pode destruir as células malignas responsáveis pelo melanoma. Contudo, parece existir evidências de que pessoas com vitiligo têm maior tendência para desenvolver melanoma e vice-versa <sup>4</sup>.

A coexistência de vitiligo e problemas oculares tem sido abordada em diversos estudos. Os melanócitos para além de estarem presentes na pele, podem também ser encontrados no trato uveal (corpo ciliar, retina, coróide) e no epitélio pigmentar da retina. Num estudo levado a cabo com 150 pacientes com vitiligo, 16% apresentavam anomalias ao nível da úvea e do epitélio pigmentar da retina.

A presença simultânea de anomalias ao nível do ouvido e de vitiligo está fortemente documentada na literatura. Os melanócitos também se distribuem no labirinto membranoso do ouvido médio, no entanto a sua função ainda não está completamente elucidada. Verificou-se num estudo que 68,8% dos pacientes com vitiligo apresentavam perda auditiva neurosensorial (SNHL), comparativamente aos 6,3% dos casos controlo <sup>22</sup>.

#### 4.8 Diagnóstico

O diagnóstico do vitiligo é feito diretamente, de forma clínica, através da observação de máculas brancas, amelanóticas. Geralmente, não requer testes laboratoriais confirmatórios e a biópsia de pele só é necessária para excluir outros distúrbios.

O diagnóstico pode ser facilitado pelo uso de uma lâmpada de *Wood* que emite radiação UVA e permite identificar focos de perda de melanócitos e áreas de despigmentação que são difíceis de visualizar a olho nu. Sob a luz desta lâmpada, as lesões do vitiligo emitem uma radiação branca- azul brilhante.

É importante salientar que o diagnóstico do vitiligo é diferencial. Muitos distúrbios apresentam lesões semelhantes às do vitiligo, entre os quais devo destacar a *pitíriase alba*, *pitíriase versicolor* e *nevus depigmentosus* <sup>3</sup>.

Desta forma é essencial uma avaliação que tenha em conta a história clínica e fatores de prognóstico individuais e, por esse motivo, os pacientes devem ser questionados história familiar de vitiligo, história pessoal de doença da tiroide e de outras doenças autoimunes, bem como de crescimento prematuro de cabelo grisalhos <sup>3,41</sup>.

## **4.9 Tratamento**

Atualmente, o tratamento do vitiligo continua a ser um dos maiores desafios dermatológicos. O primeiro passo para uma gestão eficaz desta patologia é reconhecer que o vitiligo não é apenas uma doença passível de ser tratada com cosméticos.

A escolha do tratamento a seguir depende de inúmeros fatores nomeadamente, a variante do vitiligo, a extensão e distribuição da doença bem como a idade, o fototipo e a motivação para seguir o tratamento prescrito.

As melhores respostas ao tratamento são observadas com pacientes jovens, pessoas com um início de doença recente e indivíduos de cor negra <sup>41</sup>. A face, o pescoço e o tronco normalmente respondem melhor às terapêuticas instituídas, enquanto os lábios e as extremidades distais são normalmente mais refratários. É necessário um tratamento com uma duração mínima de 2-3 meses para determinar a eficácia e os pacientes devem ir às consultas médicas, pois a grande maioria das terapêuticas requer acompanhamento a longo prazo <sup>3</sup>.

### **4.9.1 Corticosteroides tópicos**

Os corticosteroides (CS) tópicos têm sido usados desde 1950 devido à sua ação anti-inflamatória e imunomoduladora. São utilizados como tratamento de 1ª linha ou adjuvantes na terapêutica do vitiligo <sup>3,42</sup>.

O tratamento com CS tópicos diminui a destruição dos melanócitos, induz a sua proliferação e estimula a produção de melanina na pele vitiliginosa <sup>42</sup>. Apresentam os melhores resultados (75% de repigmentação) em áreas expostas ao sol (rosto e pescoço), em pele escura e em lesões recentes <sup>41,43</sup>.

Os CS tópicos que são mais frequentemente usados são o propionato de fluticasona, o aceponato de metilprednisolona, o furoato de mometasona, o butirato de hidrocortisona (pertencem à classe III: potência elevada) e o propionato de clobetasol (pertence classe IV: potência muito elevada). Os CS tópicos potentes e muito potentes podem desenvolver importantes efeitos secundários locais, como atrofia cutânea, telangiectasias, estrias e erupções acneiformes, sendo estes os principais fatores que limitam a sua utilização <sup>41,44</sup>.

### **4.9.2 Corticosteroides sistêmicos (terapia oral de minipulso)**

Apesar de não serem usados como tratamento convencional do vitiligo, os CS sistêmicos não devem ser desprezados pois podem ser eficazes através da indução da imunossupressão <sup>42</sup>.

A terapia por pulsos refere-se à administração intermitente de grandes doses (suprafarmacológicas) de CS sistêmicos, de forma a melhorar a eficácia de determinada terapêutica e minimizar possíveis efeitos secundários. Os minipulsos orais (OMP) de dexametasona/betametasona, isto é, a administração intermitente de doses moderadas destes fármacos, começaram por ser usados na Índia, por *Pasricha*, e apesar de poderem travar a progressão do vitiligo, não são eficazes na indução de repigmentação <sup>41,43</sup>.

Os CS sistêmicos podem provocar insónia, acne, agitação, hipertricose, ganho de peso, distúrbio menstrual e insuficiência adrenal. Num estudo efetuado com CS sistêmicos, verificou-se que 69% dos pacientes desenvolveram efeitos secundários. Desta forma, os efeitos colaterais associados ao uso prolongado destes fármacos, contraídicam o seu uso comum <sup>42,43</sup>.

#### **4.9.3 Inibidores da calcineurina tópicos**

Os IC são vantajosos enquanto opções de tratamento do vitiligo uma vez que apresentam efeito imunomodulador, sem exibirem os efeitos secundários dos CS tópicos. Comparativamente aos CS tópicos, os IC produzem taxas de repigmentação ligeiramente inferiores ou equivalentes aos CS tópicos, no entanto o efeito ocorre mais precocemente no decurso do tratamento <sup>42</sup>.

Os IC tópicos, como o pimecrolímus e o tacrolímus, apresentam-se como uma alternativa para pacientes intolerantes os CS tópicos, sendo seguros para tratamentos a curto prazo ou a longo prazo, intermitentes. É recomendada a sua aplicação duas vezes por dia e a oclusão noturna das lesões localizadas nos braços e pernas pode melhorar a resposta à terapêutica <sup>41,42</sup>.

Efeitos secundários comuns incluem eritema, prurido, sensação de queimadura e irritação. Hiperpigmentação e acne são menos frequentes <sup>42</sup>.

Desta forma, os IC tópicos são especialmente úteis em lesões faciais, com uma eficácia semelhante à dos CS tópicos, no entanto, para formas limitadas de vitiligo, tanto os CS tópicos como os IC tópicos são usados como primeira linha de tratamento <sup>3,43</sup>.

#### **4.9.4 Análogos da vitamina D3 tópicos**

O calcipotrieno é um análogo tópico da vitamina D3. A sua aplicação no vitiligo deve-se aos seus efeitos imunomoduladores bem como à estimulação da proliferação de melanócitos e da melanogénese.

Quando comparado com os CS tópicos, o calcipotrieno apresenta uma menor taxa de resposta e de repigmentação. No entanto, a sua associação com os CS tópicos conduz à redução do atraso na repigmentação, ao aumento das taxas de repigmentação e a uma maior estabilidade das áreas repigmentadas.

Os análogos da vitamina D3 tópicos são considerados seguros tanto para crianças como para adultos, sendo que apresentam unicamente, como efeito secundário uma ligeira irritação, pouco frequente <sup>42</sup>.

#### **4.9.5 Fototerapia**

##### **4.9.5.1 Ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB)**

A fototerapia só deve ser reservada para os pacientes refratários à terapêutica tópica e todas as modalidades de fototerapia provocam envelhecimento precoce da pele, com uso prolongado. Para além disso, a fototerapia pode ser combinada com outros tratamentos, como por exemplo com os CS e IC tópicos, conduzindo a uma maior eficácia e melhores resultados clínicos do que quando empregada isoladamente <sup>42,43</sup>.

Atualmente, a radiação UVB de banda estreita (311 nm) representa a fototerapia de eleição para vitiligo ativo e/ou generalizado <sup>41</sup>.

O efeito secundário mais comum é o eritema, surgindo na pele 12-24 horas após a irradiação, permanecendo por mais 24 horas e desaparecendo antes da exposição seguinte. Outros efeitos secundários incluem prurido, ardor, descamação, hiperpigmentação transitória e xerose <sup>3,42</sup>.

##### **4.9.5.2 Fototerapia dirigida (terapia com *laser*)**

A terapia com *laser* é um tratamento relativamente novo do vitiligo que tem ganho popularidade na última década. O uso de *laser* promove um menor impacto na pele saudável, já que conduz a uma menor irradiação de toda a superfície corporal <sup>41,42</sup>.

O *laser excimer* monocromático (MEL) é uma tecnologia monocromática não ablativa que emite radiação UV, sendo a terapêutica com *laser* mais estudada e mais usada. MEL de cloreto de xénon emite radiação com um comprimento de onda de 308 nm e é formado por dímeros de xénon e de cloro. Num estudo efetuado com 60 pacientes apresentando vitiligo estável, usando simultaneamente MEL de cloreto de xénon e PRP (*Platelet-rich plasma*), um concentrado obtido através de centrifugação do sangue total, contendo fatores de crescimento derivados das plaquetas, fatores de crescimento endoteliais vasculares, entre

outros, verificou-se que a combinação do MEL com a injeção intradérmica deste concentrado apresentava melhores resultados clínicos, do que o MEL de cloreto de xénon usado isoladamente.

Para além do MEL, existe ainda o *Bioskin* e o *laser* de néon hélio (HeNe). *Bioskin* é um novo aparelho que transmite radiação UVB focada de 311 nm. O *laser* HeNe emite radiação no comprimento de onda de 632,8 nm e é usado em pacientes com VS, que normalmente apresentam respostas diminutas aos tratamentos convencionais <sup>42,45</sup>.

#### **4.9.5.3 Fotoquimioterapia (PUVA e KUVA)**

PUVA combina o uso de psoraleno (um composto furanocumarínico tricíclico fotossensibilizador, extraído de plantas como a *Ammi majus*) com radiação UVA, cujo comprimento de onda se situa entre 320 e 340 nm. O psoraleno pode ser administrado oral ou topicamente (soluções e cremes), seguindo-se, subsequentemente, a exposição a UVA. Para PUVA oral estão disponíveis o 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e o 5-metoxipsoraleno (5-MOP), que são tomados 1 a 3 horas antes da exposição a UVA. Para PUVA tópico aplica-se uma camada fina de 8-MOP com uma baixa concentração (0,001%) 30 minutos antes da exposição a UVA, sendo que apresenta como principal vantagem o facto de possuir uma menor fototoxicidade sistémica e ocular. De uma forma simples, o PUVA estimula os melanócitos ainda nos folículos pilosos e induz a libertação de fatores que estimulam o seu crescimento. Indivíduos de pele mais escura apresentam respostas máximas à PUVA <sup>42,43,46</sup>.

KUVA representa outro regime de fotoquimioterapia que utiliza quelina (um furocromo extraído da planta *Amni visnaga*) como fotossensibilizador, e radiação UVA. Possui menor carcinogenicidade que o psoraleno e tal como com o PUVA, KUVA existe na forma tópica e oral. O tratamento oral já não é utilizado devido à sua toxicidade hepática. KUVA tópico é usado em alguns países mais solarengos, contudo a sua eficácia ainda não foi estabelecida. Alguns estudos apontam para a estimulação da melanogénese e proliferação de melanócitos, provocadas pela combinação de quelina com UVA <sup>41,42,43</sup>.

#### **4.9.6 Antioxidantes**

Antioxidantes tópicos e sistémicos desempenham um importante papel ao evitarem a destruição dos melanócitos pelas ROS. Os antioxidantes mais usados são a vitamina C, a vitamina E, *Ginkgo Biloba*, *Polypodium leucotomos*, ácido lipóico, ubiquinona e uma combinação de catalase/ superóxido dismutase, sendo usados em monoterapia, ou mais frequentemente, em associação com fototerapia (a administração prévia de antioxidantes ajuda a contornar o

“stress” oxidativo induzido pela radiação UV e a promover a sua eficácia). Existem evidências que suportam a suplementação com antioxidantes, contudo o seu papel ainda não foi definido. São necessários estudos suplementares para determinar o seu papel na terapêutica do vitiligo<sup>42,43</sup>.

#### **4.9.7 Minociclina**

A Minociclina possui propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, para além da sua ação antibiótica já bem caracterizada. Num estudo recente foi efetuada uma análise comparativa entre a Minociclina e os CS sistémicos. Nesse estudo demonstrou-se que ambos os tratamentos instituídos permitiam controlar a estabilidade da patologia, contudo com diferenças substanciais; houve controlo da doença em 100% dos pacientes tratados com Minociclina, com uma taxa de repigmentação de cerca de 54,5%, comparativamente aos pacientes tratados com CS sistémicos, em que se observou controlo da doença em 60% dos pacientes e uma taxa de repigmentação de unicamente 20%. No entanto, estudos adicionais devem ser realizados para comprovar a sua eficácia<sup>47</sup>.

#### **4.9.8 Agentes biológicos e outros imunossuppressores**

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória capaz de induzir a morte dos melanócitos e inibir a diferenciação das células tronco. Verificou-se num paciente com vitiligo que as suas lesões hipopigmentadas apresentavam níveis superiores desta citocina, comparativamente à pele não afetada. Pacientes acometidos simultaneamente por psoríase e vitiligo, a receber tratamento com inibidores da TNF- $\alpha$  para a psoríase, experienciaram melhorias nas suas lesões. Todavia, é necessário efetuar investigação adicional de forma a determinar o papel destes inibidores (como o *Infliximab* e o *Etanercept*) na terapêutica do vitiligo<sup>42,43</sup>.

Imunossuppressores como a azatioprina, a ciclofosfamida e a ciclosporina foram avaliados num número limitado de estudos. Observou-se que pacientes tratados com ciclofosfamida desenvolveram perda de cabelo, citopenia e náuseas e pacientes a quem tinha sido cedida ciclosporina sistémica sofreram de insuficiência renal e hipertensão<sup>43</sup>.

#### **4.9.9 Tratamentos emergentes**

*Bimatoprost*, um análogo sintético da prostaglandina E2 (que controla a proliferação dos melanócitos) aprovado para o tratamento tópico de glaucoma e da hipertricose dos cílios, demonstrou num ensaio clínico aleatório, melhores efeitos na repigmentação do que a mometasona. *Afamelanotide*, um análogo da hormona  $\alpha$ -MSH demonstrou ter ação sinérgica com o NB-UVB na promoção da repigmentação. *Afamelanotide* liga-se ao MCI-R, estimulando

a proliferação de melanócitos e a melanogênese. Num estudo verificou-se que, usando simultaneamente *Afamelanotide* e NB-UVB, a repigmentação de lesões faciais e das extremidades superiores era mais rápida do que usando unicamente NB-UVB. Reações adversas denotadas foram dores abdominais, náuseas e hiperpigmentação da pele normal <sup>3,48</sup>.

#### **4.9.10 Cirurgia**

O método de tratamento cirúrgico é realizado através de técnicas de transplante autólogo de melanócitos de um local dador. Esta opção terapêutica deve ser reservada para pacientes com VS e outras formas localizadas de vitiligo. Pacientes com a forma estável de VNS e sem a presença de fenômeno de *Koebner* são elegíveis, no entanto, pode ocorrer relapso <sup>43</sup>.

Algumas técnicas de transplantação de melanócitos podem ser realizadas sob anestesia local em ambulatório. O transplante para áreas corporais extensas pode exigir anestesia geral. Ambas as situações exigem condições estéreis. Efeitos secundários incluem infecção, falha do enxerto e cicatrizes <sup>42,43</sup>.

#### **4.9.11 Despigmentação**

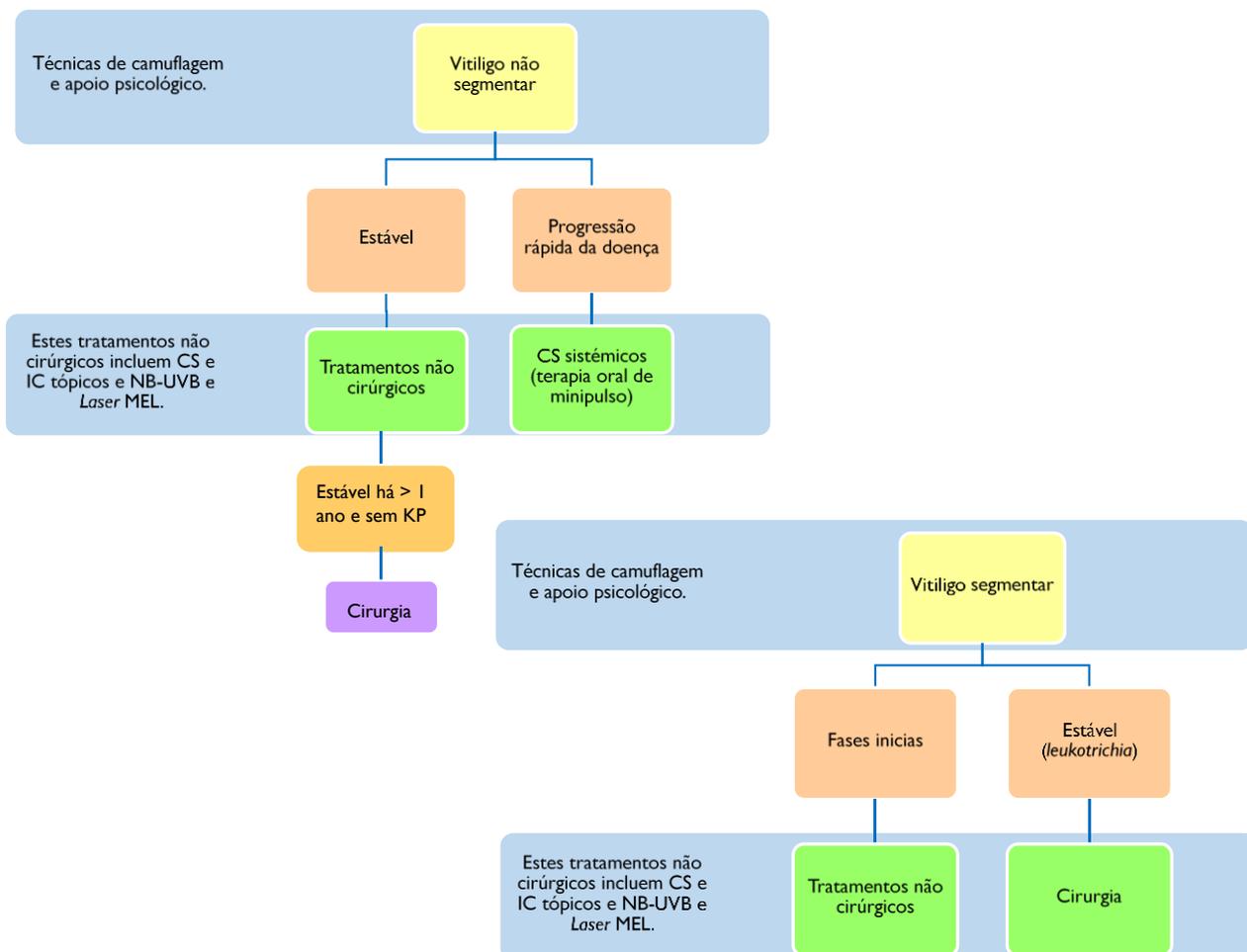
A despigmentação pode ser benéfica nos casos em que há uma grande extensão da doença, refratária a todos os tratamentos de repigmentação, com áreas remanescentes da pele pigmentadas. A despigmentação da pele não afetada pode ser considerada cosmeticamente mais aceitável <sup>41</sup>.

Os agentes despigmentantes tópicos mais usados são a monobenzona e a hidroquinona. O seu mecanismo de ação não está totalmente claro, mas estudos demonstram que induzem a morte dos melanócitos. Existe ainda uma terapêutica despigmentante a laser (*Q-switched ruby laser* e *Q-switched alexandrite laser*), que pode ser usada isoladamente ou em combinação com os agentes tópicos despigmentantes <sup>42</sup>.

### **4.10 Algoritmo terapêutico**

A terapêutica a instituir a pacientes com vitiligo divide-se em tratamentos de 1ª linha, de 2ª linha, de 3ª linha e de 4ª linha. Os tratamentos de 1ª linha compreendem os tratamentos tópicos (CS e IC). Os tratamentos de 2ª linha consistem na fototerapia (NB-UVB e PUVA) e CS sistêmicos. Os tratamentos de 3ª linha incluem as técnicas de enxerto cirúrgicas. Os tratamentos de 4ª linha baseiam-se em tratamentos despigmentantes <sup>3</sup>.

Na Figura seguinte encontra-se ilustrado de forma sumária, como se processa a escolha de tratamento, dependendo do tipo de vitiligo (VS ou VNS).



**Figura 5** - Algoritmo terapêutico do vitiligo. Adaptada de <sup>3</sup>.

#### 4.1.1 Impacto psicológico

O efeito psicossocial do vitiligo é importante e bem reconhecido, no entanto a importância da terapêutica nesta patologia é muitas vezes subestimada. A pele apresenta um papel fulcral na convivência com o mundo que nos rodeia pelo que, distúrbios na pele podem “limitar” esta interação. Indivíduos com vitiligo geralmente apresentam vários problemas psicológicos como depressão e ansiedade, que podem causar baixa autoestima e isolamento social. Estudos demonstram que o vitiligo transmite uma carga emocional superior à psoríase e ao eczema, e que as mulheres têm tendência para sofrer mais que os homens. Adolescentes e indivíduos de pele escura são os que experienciam uma maior estigmatização.

#### 4.11.1 Camuflagem

Tendo em conta a carga psicológica que esta patologia apresenta, principalmente quando as lesões afetam o rosto, pescoço e mãos, é importante desenvolver técnicas de camuflagem, que apesar de não possuírem efeito no controlo da doença, ajudam a aliviar o peso que esta patologia causa na autoestima dos pacientes <sup>41,42</sup>.

A camuflagem pode ser temporária (maquilhagem), semipermanente (agentes autobronzeadores) ou permanente (tatuagens). A maquilhagem corretiva deve ser opaca, resistente à água e ao suor e fácil de aplicar e de limpar. Apresenta a vantagem de ter um efeito imediato. A maioria dos agentes autobronzeadores apresentam na sua constituição dihidroxiacetona (DHA) que permite uma camuflagem mais duradoura (entre 3 a 5 dias) que a maquilhagem corretiva. A tatuagem (camuflagem permanente) é especialmente útil em lesões mucosas que são difíceis de “encobrir” ou tratar com terapia convencional. No entanto, a camuflagem permanente deve ser considerada com cautela devido ao curso imprevisível do vitiligo <sup>41,42,43</sup>.

## 5. Considerações Finais

O vitiligo é um distúrbio multifatorial com uma patogênese muito complexa e, embora nas últimas décadas tenham ocorrido progressos, a causa do vitiligo permanece ainda incerta. Posto isto, várias têm sido as hipóteses propostas para elucidar a sua fisiopatologia, sendo a teoria da autoimunidade a mais sustentada devido aos elevados números de estudos efetuados, às associações de vitiligo com outras patologias autoimunes e também pelas discrepâncias verificadas a nível da imunidade celular e humoral.

A consciencialização de que a pele desempenha um papel fulcral na qualidade de vida das populações levou a um crescente investimento na tentativa de descoberta de novas formas de tratamento. Quanto às opções terapêuticas, os CS tópicos, apesar de serem usados há diversas décadas, continuam a representar frequentemente a primeira opção de tratamento, no entanto os IC têm vindo a demonstrar uma importância acrescida, igualando em termos de eficácia os CS. Os CS sistémicos representam uma importante opção em caso de progressão rápida da doença. A fototerapia revela também excelentes resultados, com a NB-UVB a desempenhar um papel essencial no vitiligo generalizado e o laser MEL no vitiligo mais localizado. A associação da fototerapia com antioxidantes revelou resultados promissores, contudo deve ser efetuada mais investigação neste campo. As terapêuticas emergentes representam novas e interessantes estratégias de tratamento que necessitam de ser aperfeiçoadas. Diversos estudos demonstraram que a combinação de tratamentos, comparativamente à monoterapia, possibilita a diminuição dos efeitos secundários de cada tratamento, o aumento da eficácia da terapêutica e a redução do tempo necessário para atingir pigmentação.

É importante salientar que não existe uma cura definitiva para o vitiligo e que o seu tratamento continua a ser um dos maiores desafios dermatológicos da atualidade. No entanto, uma abordagem terapêutica adequada e personalizada a cada paciente permitirá estabilizar o curso da patologia e alcançar a pigmentação desejada, resultando na melhoria da qualidade de vida do doente, bem como no aumento da sua autoestima e confiança.

## 6. Referências Bibliográficas

1. AGUIAR, R., OLIVEIRA, C., BARELLI, N., MELO, B., GONÇAVES, T., FEITOSA, G. - **Fotoenvelhecimento nos diferentes grupos étnicos**. Revista de Iniciação Científica, Tecnológica e Artística. São Paulo. ISSN 2179-474X. 6. 5 (2017) 20-28.
2. SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA - **Doenças da pele**. [Acedido a 16 de março de 2020]. Disponível em: [https://www.spdv.pt/\\_doencas\\_de\\_pele\\_2](https://www.spdv.pt/_doencas_de_pele_2)
3. BERGQVIST, C., EZZEDINE, K. - **Vitiligo: a review**. Dermatology. (2020) 1-22.
4. ALIKHAN A., FELSTEN L.M., DALY M., PETRONIC-ROSIC V. - **Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up**. J Am Academy. 65, 3 (2011), 473-491.
5. MONTE, A.R.C., TOBIAS, K.R.C. - **Vitiligo: revisão literária dos aspetos clínicos e de seus tratamentos**. Revista Saber Científico. Porto Velho. ISSN 1982-792X. (2017) 1-10.
6. BOER, M., DUCHNIK, E., MALESZKA, R., MARCHLEWICZ, M. - **Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function**. Postepy Dermatol Allergol. 33, 1 (2016), 1-5.
7. CESTARI, S.C.P. - **Noções de Anatomia e Histologia da pele**. In CESTARI, S.C.P. Dermatologia Pediátrica. São Paulo: Atheneu, 2012. ISBN 8538802984, 9-16.
8. RABEH, S.A.N., GONÇALVES, M.B.B -**Academiaedu**. [Acedido a 16 de março de 2020]. Anatomia e Fisiologia da pele. Avaliação de feridas crónicas na assistência de enfermagem. Disponível em: <https://www.academia.edu/search?utf8=%E2%9C%93&q=avalia%C3%A7%C3%A3o+de+feridas+cr%C3%B4nicas+na+assist%C3%A2ncia+de+enfermagem>
9. RIVITTI, E.A. - **Anatomia e fisiologia**. In RIVITTI, E.A., Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti, Porto Alegre: Artes médicas, 2014. ISBN 9788536702353, 1-15.
10. LOPES, H., MURTEIRA, P. - **Sistema Tegumentar**. In LOPES, H., MURTEIRA, P., Manual de Anatomia e Fisiologia do CEFAD, 1-12.
11. GONCHOROSKI, D.D., CÔRREA, G.M. - **Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras**. Infarma. 17, 3/4 (2005), 84-88.
12. ISCHIA, M., WAKAMATSU, K., CICOIRA, F., DI MAURO, E., GARCIA-BORRON, J.C., COMMO, S., GALVÁN, I., KENZO, K., MEREDITH, P., PEZZELLA, A., SENTATO, C.,

- SARNA, SIMON, J.T.D, ZECCA, L., ZUCCA, F., NAPOLITANO, A., ITO, S. - **Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications.** Pigment cell & melanoma research. 28, 5 (2015), 520-544.
13. D´MELLO, S.A.N., FINLAY, G.K., BAGULEY, B.C., ASKARIAN-AMIRI, M.E. - **Signaling Pathways in Melanogenesis.** Int J Mol Sci. 17, 7 (2016), 1-18.
14. MIOT, L.D.B, MIOT, H.A., SILVA, M.G., MARQUES, M.E.A. - **Physiopathology of melasma.** An Bras Dermatol. 84, 6 (2009), 623- 35.
15. FERNANDES, F.P., SILVA, J.P.P.- **RESEARCH GATE.** 2019. [Acedido a 17 de março de 2010] Mechanisms of action of dermocosmetic assets involved in the process of skin stainless clarification. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/331473471\\_Mechanisms\\_of\\_action\\_of\\_dermocosmetic\\_assets\\_involved\\_in\\_the\\_process\\_of\\_skin\\_stainless\\_clarification](https://www.researchgate.net/publication/331473471_Mechanisms_of_action_of_dermocosmetic_assets_involved_in_the_process_of_skin_stainless_clarification)
16. ANTELO, D.P., FILGUEIRA, A.L., CUNHA, J.M.T. - **Immunological aspects of vitiligo.** Med Cutan Iber Lat Am. 36, 3 (2008), 125-136.
17. VIDEIRA, I.F.S, MOURA, D.F.L., MAGINA, S. - **Mechanisms regulating melanogenesis.** An Bras Dermatol. 88, 1 (2013), 76-83.
18. ROSA, E.C., NATALI, M. R.M.M. - **Vitiligo: um problema que não pode passar em branco.** Revista Saúde e Pesquisa. Maringá. ISSN 1983-1870. 2. 1 (2009), 119-126.
19. FRISOL, M.L., ESSIEN, K., HARRIS, J.E. - **Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment.** Annu Ver Immunol. 38 (2020), 621-648.
20. KOPERA, D. - **Historical aspects and definition of vitiligo.** Clin Dermatol. 15, 6 (1997), 841-3.
21. YU, R., BROADY, R., HUANG, Y., WANG, Y., YU, J, LEVINGS, M., WEI, S., ZHANG, S., XU, A., SU, M., DUTZ, J., ZHANG, X. - **Transcriptome Analysis Reveals Markers of Aberrantly Activated Innate Immunity in Vitiligo Lesional and Non Lesional Skin.** PLOS one. 7, 12 (2012), 1-12.
22. DAHIR, A.M., THOMSEN, S.F. - **Comorbidities in vitiligo: comprehensive review.** Int J Dermatol. 57, 10 (2018), 1157- 1164.
23. SPEECKAERT, R., SPEECKAERT, M.M, VAN GEEL, N. - **Why treatments do (n´)t work in vitiligo: An autoinflammatory perspective.** Autoimmun Rev. 14, 4 (2015), 332-40.

24. RASHIGHI, M., HARRIS, J.E. - **Vitiligo pathogenesis and emerging treatments.** *Dermatol Clin.* 35, 2 (2017), 257-265.
25. SPRITZ, R.A. - **The genetics of vitiligo.** *J Invest Dermatol.* 131 (2011), 1-4.
26. SHEN, C., GAO, J., SHENG, Y., DOU, J., ZHOU, F., ZHENG, X., KO, R., TANG, X., ZHU, C., YIN, X., SUN, L., CUI, Y., ZHANG, X. - **Genetic Susceptibility to Vitiligo: GWAS Approaches for Identifying Vitiligo Susceptibility Genes and Loci.** *Front Genet.* 7, 3 (2016), 1-12.
27. MORETTI, S. - **Vitiligo.** Orphanet Encyclopedia (2003). [Acedido a 15 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-vitiligo.pdf>
28. COLUCCI, R., DRAGONI, F., MORETTI, S. - **Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases.** *Oxid Med Cell Longev.* 2015 (2015), 1-7.
29. SALEEM, K., AZIM, W. - **Association of Vitiligo with Other Autoimmune Disorders.** *Diabetes case rep.* 1, 3 (2016), 1-3.
30. SANDOVAL-CRUZ, M., GARCÍA-CARRASCO, M., SÁNCHEZ-PORRAS, R., MENDOZA-PINTO, C., JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, M., MUNGUÍA-REALPOZO, P., RUIZ-ARGÜELLES, A. - **Immunopathogenesis of vitiligo.** *Autoimmun Rev.* 10, 12 (2011), 762-5.
31. DENAT, L., KADEKARO, A.L., MARROT, L., LEACHMAN, S., ABDEL-MALEK, Z.A. - **Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress.** *J Invest Dermatol.* 134, 6 (2014), 1512-1518.
32. BARBOSA, K.B.F., COSTA, N.M.B., ALFENAS, R.C.G., DE PAULA, S.O., MINIM, V.P.R., BRESSAN, J. - **Oxidative stress: concept, implications and modulating factors.** *Revista de Nutrição. Campinas.* ISSN 1678-9865, 23, 4 (2010), 629-643.
33. LADDHA, N.C., DWIVEDI, M., MANSURI, M.S., GANI, A.R., ANSARULLAH, M., RAMACHANDRAN, A.V., DALAI, S., BEGUM, R. - **Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system.** *Exp Dermatol.* 22, 4 (2013), 245-50.
34. STEINER, D., VILLAS, R.T., BEDIN, V. STEINER, T., MORAES, M.B. - **Vitiligo.** *An Bras Dermatol.* 79, 3 (2004), 335-351.
35. FARIA, A.R., TARLÉ, R.G., DELLATORRE, G., MIRA, M.T, CASTRO, C.C.S. - **Vitiligo- Part 2- classification, histopathology and treatment.** *An Bras Dermatol.* 89, 5 (2014), 784-90.

36. EZZEDINE, K., LIM, H.W., SUZUKI, T., KATAYAMA, I., HAMZAVI, I., LAN, C.C.E., GOH, B.K., ANBAR, T., SILVA DE CASTRO, C., LEE, A.Y., PARSAD, D., VAN GEEL, N., LE POOLE, I.C., OISO, N., BENZEKRI, L., SPRITZ, R., GAUTHIER, Y., HANN, S.K., PICARDO, M., TAÏEB, A. - **Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.** *Pigment Cell melanoma Res.* 25, 3 (2012), 1-28.
37. EZZEDINE, K., MAHÉ, A., VAN GEEL, N., CARDOT-LECCIA, N., GAUTHIER, Y., DESCAMPS, V., AL ISSA, A., LY, F., CHOSIDOW, O., TAÏEB, A., PASSERON, T. - **Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity.** *Br J Dermatol.* 172, 3 (2015), 716-21.
38. CABRERA, R., RECOLÉ, F., HOJMAN, L., LARRONDO, J. - **Follicular vitiligo: dermatoscopic features of a new subtype of vitiligo.** *An Bras Dermatol.* 94, 1 (2019), 120-121.
39. VAN GEEL, N., SPEECKAERT, R., DE WOLF, J., BRACKE, S., CHEVOLET, I., BROCHEZ, L., LAMBERT, J. - **Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo.** *Br J Dermatol.* 167, 5 (2012), 1017-24.
40. KAWAKAMI, T., HASHIMOTO, T. - **Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria in vitiligo.** *Dermatol Res Pract.* 2011 (2011), 1-3.
41. ALLAM, M., RIAD, H. - **Concise review of recent studies in vitiligo.** *Qatar Med J.* 2013, 2 (2013), 1-19.
42. FELSTEN, L.M., ALIKHAN, A., PETRONIC-ROSIC, V. - **Vitiligo: a comprehensive overview Part II: Treatment options and approach to treatment.** *J Am Acad Dermatol.* 65, 3 (2011), 493-514.
43. TAÏEB, A., ALOMAR, A., BÖHM, M., DELL'ANNA, M.L., DE PASE, A., ELEFThERiADOU, V., EZZEDINE, K., GAUTHIER, Y., GAWKRODGER, D.J., JOUARY, T., LEONE, G., MORETTI, S., NIEUWEBOER-KROBOTOVA, L., OLSSON, M.J., PARSAD, D., PASSERON, T., TANEW, A., VAN DER VEEN, W., VAN GEEL, N., WHITTON, M., WOLKERSTORFER, A., PICARDO, M. - **Guideline for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum Consensus.** *Br J Dermatol.* 168, 1 (2013), 5-19.
44. COLUCCI, R., LOTTI, T., MORETTI, S. - **Vitiligo: an update on current pharmacotherapy and future directions.** *Expert Opin Pharmacother.* 13, 13 (2012), 1885-99.

45. DENG, Y., LI, J., YANG, G. - **308-nm Excimer Laser Plus Platelet-Rich Plasma for Treatment of Stable Vitiligo: A Prospective, Randomized Case–Control Study.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 13 (2020), 461-467.
46. CESTARI, T.F., PESSATO, S., CORRÊA, G.P - **Phototherapy- clinical indications.** An Bras Dermatol. 82, 1 (2007), 7-21.
47. MIQUELIN, G.M., COLFERAI, M.M.T., STEINER, D. - **Comparative study on the use of systemic minocycline versus systemic corticosteroid therapy in the treatment of active vitiligo.** Surg Cosmet Dermatol. 11, 2 (2019), 132-7.
48. RONCONE, K. - **MEDSCAPE.** 2020. [Acedido a 5 de junho de 2020] What is the role of afamelanotide in the treatment of vitiligo? Disponível em: <https://www.medscape.com/answers/1068962-87942/what-is-the-role-of-afamelanotide-in-the-treatment-of-vitiligo>