

Capítulo 1

DOENÇAS AUTOIMUNES E A PELE EXPLORANDO AS PRINCIPAIS REAÇÕES DERMATOLÓGICAS

AMANDA NICHELE²
ISABELLA AGUIRRE PANSERA¹
LAURA BOSI GIL²
LUCAS CAVINATO KWITKO¹

1. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brasil

2. Escola de Medicina, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, Brasil

Palavras Chave: Dermatologia; Doenças autoimunes; Atualizações.



10.59290/978-65-6029-079-2.1

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes, caracterizadas pela resposta imunológica anormal do corpo contra seus próprios tecidos, representam um campo complexo e desafiador na prática clínica contemporânea. Estas condições, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica e a dermatomiosite, são notáveis não apenas por sua diversidade clínica, mas também pelas variadas manifestações cutâneas que frequentemente as acompanham. A pele, sendo o maior órgão do corpo humano e uma extensão direta do sistema imunológico, é frequentemente o primeiro local onde as doenças autoimunes se manifestam, servindo como um marcador clínico crucial. A compreensão dessas manifestações cutâneas não apenas aprimora a precisão diagnóstica, mas também proporciona insights sobre os mecanismos imunológicos subjacentes, levando a avanços significativos na terapia e manejo dessas condições.

Com base em uma análise aprofundada de artigos científicos recentes, esta exploração busca não apenas sintetizar conhecimentos existentes, mas também ressaltar a importância crítica de se estudar as reações cutâneas das doenças autoimunes. A crescente compreensão dessas interações está redefinindo paradigmas no diagnóstico precoce, no tratamento personalizado e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Ao desvendar os enigmas das doenças autoimunes através de suas expressões cutâneas, não apenas amplia-se o conhecimento científico, mas também se melhora significativamente a prática clínica e, conseqüentemente, a vida daqueles afetados por essas condições.

MÉTODO

Revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados da *American Academy of*

Dermatology (AAD), *Medline/Pubmed*, *Scopus*, *Journal of Investigative Dermatology* (JID), *SciELO (Scientific Electronic Library Online)*, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde e nos Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD) utilizando os descritores doenças autoimunes, dermatologia, epidemiologia, imunologia, manifestações cutâneas e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

VITILIGO

Epidemiologia

De acordo com estudos epidemiológicos realizados em diferentes partes do mundo, a prevalência do vitiligo varia em diferentes populações e está associada a fatores como idade, gênero e etnia. Na Alemanha, um estudo abordou a prevalência do vitiligo em adultos e identificou uma prevalência de 0,77% na coorte de trabalho, sendo ligeiramente mais comum em homens (0,84%) do que em mulheres (0,67%). Em contraste, os dados de reivindicações apresentaram uma prevalência menor de 0,17%, com variações significativas de acordo com o sexo e a idade. Além disso, o vitiligo na Alemanha estava associado a diferentes características dermatológicas, como pele clara, efésidas e manchas de vinho do porto, bem como comorbidades, incluindo dermatite atópica, psoríase e alopecia areata (MOHR *et al.*, 2021).

Na Coreia, a prevalência do vitiligo foi avaliada ao longo de três anos, com uma prevalência anual de 0,12% a 0,13%. Assim como em outros estudos, houve uma distribuição bimodal nas faixas etárias, e a condição afeta igualmente homens e mulheres. Além disso, o vitiligo na população coreana foi associado a várias doenças autoimunes/não autoimunes, como tireoidite, dermatite atópica e psoríase (LEE *et al.*, 2015).

Na França, um estudo de base populacional identificou uma prevalência de 0,46% para o vitiligo, com homens e mulheres afetados igualmente. A pesquisa também revelou que quase 40% dos pacientes com vitiligo tinham 50 anos ou mais (RICHARD *et al.*, 2018).

No Brasil, um estudo abordou a prevalência do vitiligo em uma amostra representativa de indivíduos de 87 municípios brasileiros, que abrangiam cerca de 40% da população do país. A prevalência de vitiligo foi relatada em 0,57%, com uma ligeira predominância entre homens (0,63%) em comparação com mulheres (0,52%). Além disso, a pesquisa demonstrou um aumento progressivo na prevalência com a idade, com prevalências de 0,34% para indivíduos com menos de 30 anos, 0,69% para aqueles com idades entre 30 e 60 anos e 0,85% para pessoas acima de 60 anos (CASTRO & MIOT, 2017).

Esses estudos fornecem uma visão abrangente da epidemiologia do vitiligo em diferentes populações, destacando as variações na prevalência e associações com características demográficas e comorbidades específicas. É fundamental compreender esses dados para orientar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento adequados para essa condição cutânea crônica.

Fisiopatologia

O vitiligo é uma condição de pele crônica e autoimune que se manifesta por meio da despigmentação da epiderme, resultando em manchas brancas ou acrômicas na superfície da pele. Embora não seja uma condição dolorosa ou fisicamente debilitante, a sua presença pode ter um impacto emocional significativo, afetando a autoestima e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (WAGNER *et al.*, 2023; TARLE *et al.*, 2017; GRILL *et al.*, 2017).

A patogênese do vitiligo é complexa e tem desafiado médicos e pesquisadores por décadas. Essa condição é caracterizada pela destruição seletiva dos melanócitos, as células responsáveis pela produção de melanina, o pigmento que dá cor à pele, cabelos e olhos. No entanto, a razão pela qual os melanócitos são alvo do sistema imunológico ainda não está completamente compreendida. A patogênese do vitiligo envolve uma interação complexa de fatores genéticos, imunológicos, ambientais e neuroendócrinos, que desencadeiam a destruição dos melanócitos e a consequente perda de pigmentação (WAGNER *et al.*, 2015).

Uma hipótese amplamente reconhecida, conhecida como "melanocitólise", postula que o desprendimento de melanócitos, provocado pelo atrito mecânico, desempenha um papel central na patogênese do vitiligo. Isso sugere que a adesão comprometida dos melanócitos pode representar o ponto de partida inicial no desenvolvimento dessa condição dermatológica (WAGNER *et al.*, 2023; TARLE *et al.*, 2017; GRILL *et al.*, 2017). A E-caderina é uma proteína de adesão celular importante para a coesão entre as células epiteliais. No vitiligo, uma condição de perda de pigmentação da pele, a diminuição da expressão da E-caderina nas células epiteliais pode estar relacionada à destruição dos melanócitos, as células produtoras de pigmento, possivelmente desencadeando uma resposta autoimune na pele (WAGNER *et al.*, 2015).

Além disso, pesquisas genéticas têm revelado associações entre polimorfismos em genes específicos, como CDH1, e a suscetibilidade ao vitiligo. Um estudo de caso-controle realizado por Kubelis-López *et al.* investigou a associação entre os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) CDH1 rs5030625 e CDH1 rs16260 e a suscetibilidade ao vitiligo. Os resultados destacaram a relevância do polimorfismo

rs16260 CDH1 como um fator de risco significativo para o desenvolvimento da doença, enfatizando o papel da E-caderina na patogênese do vitiligo.

Além dos fatores genéticos, a predisposição familiar também desempenha um papel importante na suscetibilidade ao vitiligo, como observado por Spritz e Andersen (2017). Indivíduos com parentes de primeiro grau afetados têm um risco elevado de desenvolver a doença, ressaltando a influência da genética no vitiligo.

Para avaliar a suscetibilidade genética para o vitiligo, foi realizado um mapeamento de fatores genéticos, seguida de clonagem posicional. Sete loci foram associados à suscetibilidade ao vitiligo. Um locus no cromossomo 17p13 foi a primeira região genômica ligada ao vitiligo associado a doenças autoimunes (SPRITZ *et al.*, 2004). E a clonagem posicional da região 17p13 identificou o gene NLRP1 como a provável fonte do sinal de ligação do vitiligo (JIN *et al.*, 2007; JIN *et al.*, 2007).

A interação entre o sistema imunológico e o vitiligo também é fundamental. Linfócitos T CD8+ citotóxicos, que se infiltram nas lesões de vitiligo, estão relacionados ao desenvolvimento da doença (GRIMES, 2005). A célula CD8+T é considerada a causa, e não a consequência, da despigmentação. O estresse oxidativo e a resposta imune adaptativa desempenham um papel crucial na patogênese do vitiligo, conectando o sistema imunológico inato e adaptativo.

Além disso, a observação de que vários pacientes com vitiligo desenvolvem múltiplos distúrbios autoimunes destaca a complexidade da interação entre o sistema imunológico e o vitiligo. Estudos genéticos também identificaram loci associados à suscetibilidade ao vitiligo, ligando-o a doenças autoimunes e fornecendo insights adicionais sobre sua patogênese.

Em resumo, a patogênese do vitiligo é um processo multifatorial e complexo que envolve fatores genéticos, imunológicos, ambientais e neuroendócrinos. A destruição seletiva dos melanócitos desencadeia a despigmentação da pele, resultando nas manchas brancas características do vitiligo. A compreensão mais profunda desses mecanismos pode abrir caminho para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e estratégias de manejo para os indivíduos afetados por essa condição.

Tratamento

Os tratamentos para o vitiligo têm como principais objetivos interromper a progressão da doença, repigmentar as áreas afetadas e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. O vitiligo apresenta diferentes tipos, sendo os mais comuns o vitiligo vulgar, caracterizado por manchas brancas irregulares em várias partes do corpo, e o vitiligo segmentar, que se manifesta em lesões unilaterais, geralmente afetando uma metade do corpo. Além destes, existem tipos menos frequentes, como o vitiligo universal, que afeta praticamente toda a superfície corporal, e o vitiligo acral, que se concentra nas extremidades, como mãos e pés. A diversidade de tipos de vitiligo reflete a complexidade da condição e pode influenciar a escolha das abordagens terapêuticas, uma vez que a resposta ao tratamento varia conforme o tipo e a extensão das lesões. Portanto, um diagnóstico preciso do tipo de vitiligo desempenha um papel fundamental no planejamento de uma terapia eficaz.

As opções terapêuticas variam conforme a extensão e a localização das manchas de vitiligo, bem como a preferência do paciente. Tratamentos comuns incluem o uso de corticosteróides tópicos para reduzir a inflamação e estimular a repigmentação, fototerapia que utiliza luz ultravioleta para estimular a produção de melanina, e a aplicação de medicamentos imunossupressores, como o tacrolimus tópico.

Além disso, a maquiagem de camuflagem e o uso de protetores solares desempenham um papel importante na proteção da pele despigmentada e na minimização das diferenças de cor. A escolha da abordagem terapêutica mais adequada deve ser feita em colaboração com um dermatologista, levando em consideração as características individuais do paciente e a gravidade do vitiligo.

Imunossupressores tópicos

Para avaliar a eficácia do tratamento com imunossupressores tópicos, dois estudos clínicos oferecem insights valiosos. No estudo conduzido por Julien Seneschal *et al.*, os pacientes foram submetidos ao uso de pomada de tacrolimus 0,1% duas vezes ao dia. Dos 42 pacientes envolvidos no estudo, 65% alcançaram sucesso terapêutico com o tratamento, que foi administrado ao longo de 24 semanas. É importante ressaltar que a maioria dos efeitos colaterais relatados, como eritema transitório e sensações de picadas e queimação, foi leve e não levou à interrupção do tratamento. Os resultados indicam a eficácia do uso de tacrolimus 0,1% no tratamento do vitiligo facial em pacientes adultos, especialmente considerando que a região da cabeça e do pescoço responde favoravelmente a esse tipo de abordagem terapêutica.

Além disso, outro estudo, realizado por Pearl E Grimes *et al.*, corrobora a eficácia do uso de imunossupressores tópicos no tratamento do vitiligo. Nesse estudo, que avaliou a terapia tópica com tacrolimus em pacientes com vitiligo generalizado ao longo de 24 semanas, 89% dos participantes alcançaram níveis variados de repigmentação até 24 semanas. Notavelmente, 68% dos pacientes obtiveram uma repigmentação superior a 75% das lesões localizadas no rosto e/ou pescoço, indicando um impacto significativo na reversão das manchas de vitiligo.

Além disso, relatos de sinais e sintomas de irritação foram mínimos, destacando a segurança dessa abordagem terapêutica.

Esses resultados conjuntos sustentam a conclusão de que a pomada de tacrolimus 0,1% é uma terapia segura e eficaz para pacientes com vitiligo, particularmente no tratamento das lesões faciais. A capacidade de alcançar repigmentação substancial com um perfil de segurança favorável torna o tacrolimus tópico uma opção terapêutica valiosa para aqueles que enfrentam os desafios do vitiligo.

Corticóides tópicos

A terapia de minipulso oral com corticóides, conforme demonstrado em dois estudos relevantes, tem se mostrado uma abordagem eficaz no tratamento do vitiligo em pacientes com doença extensa ou de rápida propagação. No estudo conduzido por Pasricha & Khaitan (1993), quarenta pacientes com vitiligo extenso ou de disseminação rápida receberam doses únicas de 5 mg de betametasona/dexametasona por via oral em dois dias consecutivos por semana (PASRICHA & KHAITAN, 1993). O tratamento interrompeu a progressão da doença em 89% dos pacientes com doença ativa em 1 a 3 meses. Além disso, 80% dos pacientes começaram a observar repigmentação espontânea das lesões existentes em 2-4 meses. Os efeitos colaterais foram geralmente leves, incluindo ganho de peso, dor de cabeça, fraqueza transitória e mau gosto na boca. Em outro estudo conduzido por Kanwar *et al.* (2013), pacientes com vitiligo progressivo e instável foram submetidos a minipulso de dexametasona oral de baixa dose (KANWAR *et al.*, 2013). A maioria dos pacientes experimentou a parada da atividade da doença e observou alguma repigmentação das lesões. Reações adversas foram observadas em uma proporção minoritária dos pacientes. Ambos os estudos sugerem que a terapia de minipulso oral com corticóides é uma opção eficaz

e segura para o tratamento do vitiligo, oferecendo a interrupção da progressão da doença e a promoção de repigmentação das lesões.

Novas Terapias

O Ruxolitinibe, um inibidor da enzima Janus quinase (JAK), surge como uma promissora abordagem no tratamento do vitiligo. Originalmente desenvolvido para tratar distúrbios hematológicos, como a mielofibrose, esse medicamento tem chamado a atenção devido à sua capacidade de modular a resposta imunológica, o que levou à investigação de seu potencial no tratamento de doenças autoimunes, incluindo o vitiligo.

A relação entre os inibidores de JAK e o vitiligo está diretamente relacionada à função dessas enzimas na resposta imune e à inflamação que desempenham um papel fundamental na patogênese do vitiligo. A utilização de inibidores de JAK para o tratamento do vitiligo visa controlar a resposta imunológica hiperativa que resulta na destruição dos melanócitos e na progressão da doença. Acredita-se que a inibição das enzimas JAK possa reduzir a inflamação e a atividade do sistema imunológico na pele, o que, por sua vez, pode prevenir a destruição dos melanócitos e, potencialmente, estimular a repigmentação das áreas afetadas.

Um estudo recente publicado no *The New England Journal of Medicine* em 2022, realizado por Rosmarin *et al.*, oferece uma nova perspectiva promissora para o tratamento do vitiligo, utilizando um inibidor de Jak conhecido como ruxolitinib.

Os pesquisadores conduziram dois ensaios de fase 3, randomizados, que envolveram pacientes com vitiligo não segmental que tinha despigmentação cobrindo 10% ou menos da área total da superfície corporal. Nesses estudos, os pacientes foram designados aleatoriamente para aplicar 1,5% de creme de ruxolitinib ou um

controle de veículo duas vezes ao dia durante 24 semanas, em todas as áreas de vitiligo no rosto e no corpo. Após esse período, todos os pacientes tiveram a opção de continuar a aplicar o creme de ruxolitinib até a semana 52.

O resultado primário desses ensaios foi medido pela diminuição (melhoria) de pelo menos 75% em relação à linha de base no Índice de Pontuação de Área de Vitiligo facial (F-VASI) na semana 24 (ROSMARIN *et al.*, 2022).

Além do resultado primário, os estudos também avaliaram vários pontos finais secundários, que também mostraram uma vantagem para o tratamento com ruxolitinib. Entre os pacientes que aplicaram o creme de ruxolitinib por 52 semanas, observou-se uma maior repigmentação de lesões de vitiligo em comparação com o grupo de controle (ROSMARIN *et al.*, 2022).

No entanto, é importante notar que o tratamento com creme de ruxolitinib não foi isento de efeitos colaterais. Eventos adversos, como acne no local de aplicação, nasofaringite e prurido no local de aplicação, foram relatados, embora em uma proporção relativamente baixa dos pacientes (ROSMARIN *et al.*, 2022). A segurança e a tolerabilidade do tratamento também foram acompanhadas ao longo do período de 52 semanas.

Em conclusão, os resultados desses ensaios de fase 3 são promissores e sugerem que o creme de ruxolitinib pode ser uma opção eficaz para o tratamento do vitiligo, resultando em uma maior repigmentação das lesões cutâneas. No entanto, é importante considerar os efeitos colaterais e a necessidade de avaliação a longo prazo da segurança do tratamento. Esses achados representam um avanço importante no manejo do vitiligo, oferecendo esperança para aqueles que sofrem com essa condição dermatológica.

PSORÍASE

Epidemiologia

A psoríase é uma condição cutânea crônica que apresenta variações notáveis em sua prevalência em diferentes partes do mundo, conforme evidenciado por pesquisas abordadas em três estudos. Langley, Krueger e Griffiths (2005) conduziram um estudo que forneceu informações sobre a epidemiologia, características clínicas e qualidade de vida relacionada à psoríase. Eles observaram que a psoríase afeta cerca de 2% da população nos Estados Unidos, enquanto nas Ilhas Faroé, a prevalência chega a 2,8%. No entanto, algumas populações étnicas, como os japoneses, têm uma incidência notavelmente baixa dessa condição, e em grupos como os aborígenes australianos e os índios da América do Sul, a psoríase pode ser virtualmente inexistente.

Além disso, Gelfand *et al.* (2005) realizaram um estudo no Reino Unido para avaliar a prevalência e o tratamento da psoríase. Os resultados revelaram que a psoríase afeta 1,5% da população do Reino Unido. A pesquisa também destacou que a prevalência aumenta mais rapidamente em pacientes jovens do sexo feminino em comparação com pacientes jovens do sexo masculino e diminui significativamente em pacientes com 70 anos ou mais, independentemente do sexo.

Outro estudo liderado por Gelfand *et al.* (2005) concentrou-se na prevalência da psoríase em afro-americanos nos Estados Unidos em comparação com caucasianos. Os resultados mostraram que a prevalência da psoríase foi significativamente menor em afro-americanos, atingindo 1,3%, em comparação com 2,5% em caucasianos. Esse estudo também destacou que tanto afro-americanos quanto caucasianos enfrentam impactos semelhantes na qualidade de vida e satisfação com o tratamento.

Portanto, a epidemiologia da psoríase demonstra variações significativas em sua prevalência, sendo influenciada por fatores genéticos e étnicos. A compreensão dessas diferenças é fundamental para o manejo eficaz da condição e para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e prevenção adequadas.

Fisiopatologia

A imunopatogênese da psoríase é complexa e envolve uma disfunção no sistema imunológico que desencadeia uma resposta inflamatória anormal na pele. Um componente-chave desse processo é a ativação exacerbada das células T, um tipo de glóbulo branco, que desempenham um papel central na resposta imunológica. Nas pessoas com psoríase, as células T tornam-se hiperativas e infiltram a pele, desencadeando uma cascata de eventos que leva à produção excessiva de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleucinas. Isso leva à proliferação acelerada das células da epiderme e à formação das lesões características da psoríase, como as placas escamosas e vermelhas na pele. Além disso, o envolvimento de células dendríticas, células de Langerhans e outros mediadores inflamatórios contribui para a imunopatogênese da psoríase, tornando-a uma condição complexa que requer intervenções direcionadas para seu tratamento.

De acordo com Ana Paula Galli Sanchez em seu artigo "Imunopatogênese da psoríase," as alterações no sistema imunológico inato, como queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos e células endoteliais, bem como no sistema imunológico adquirido, que inclui linfócitos T, desempenham papéis fundamentais na patogênese da psoríase. Diversos fatores desencadeantes, como trauma mecânico, infecções, medicamentos e estresse emocional, podem ativar as células do sistema imunológico inato, como os queratinócitos e as células dendríticas, levando à

produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento.

Essa secreção de citocinas pró-inflamatórias, incluem o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-17A, IL-22 e interferon IFN- γ . Assim, conforme observado no artigo "O Papel Imunológico da IL-17 na Psoríase e na Patogênese da Artrite Psoriática," de Andrew Blauvelt e Andrea Chiricozzi, a via imunológica IL-23/IL-17 desempenha um papel crucial na psoríase. A IL-17A, juntamente com outras citocinas como IL-22, IFN- γ e TNF- α , desempenham papéis importantes na imunopatogênese da doença. A IL-17A é identificada como a principal citocina impulsionadora da patogênese da psoríase, sendo produzida por várias células e atuando em diversos alvos celulares

Dessa forma, a inibição da IL-17A, seu receptor ou a inibição combinada da IL-17A e IL-17F demonstraram ser eficazes na interrupção das vias de sinalização críticas para o desenvolvimento e manutenção da psoríase, o que torna os tratamentos biológicos direcionados à IL-17A uma opção promissora para o controle da doença. O entendimento desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais eficazes no controle da psoríase.

Tratamento

O tratamento da psoríase é um processo escalonado, adaptado às necessidades individuais de cada paciente. O primeiro estágio geralmente envolve tratamentos tópicos, que incluem a aplicação de cremes, pomadas ou loções diretamente na pele afetada. Esses tratamentos tópicos podem conter corticosteróides para reduzir a inflamação, agentes queratolíticos para suavizar as placas escamosas e derivados de vitamina D para ajudar no controle do crescimento celular excessivo. A fototerapia é outra opção que envolve a exposição controlada

à luz ultravioleta, frequentemente realizada em um ambiente médico.

Quando os tratamentos tópicos não produzem os resultados desejados, a terapia sistêmica é considerada. O metotrexato (mtx) é um exemplo de terapia sistêmica que age de forma mais abrangente, modulando o sistema imunológico para controlar a doença. Ele é administrado oralmente ou por injeção e é eficaz em casos mais graves de psoríase. Além disso, é indicado o tratamento concomitante ao MTX com fototerapia, que envolve a exposição controlada à luz ultravioleta.

Outra opção sistêmica é a ciclosporina, que também atua no sistema imunológico, suprimindo as reações que desencadeiam a inflamação na pele. A ciclosporina é geralmente reservada para casos graves ou de difícil controle, devido aos seus possíveis efeitos colaterais.

No entanto, quando as opções anteriores não proporcionam alívio adequado, os imunobiológicos são considerados como último recurso. Esses medicamentos mais recentes e avançados agem de maneira específica no sistema imunológico, oferecendo esperança para aqueles que sofrem de psoríase grave ou resistente a outras formas de tratamento.

Na discussão sobre a patogênese da psoríase, fica evidente que os imunobiológicos mais eficazes têm seu foco na IL-17. Dentre as terapias imunobiológicas que inibem a IL-17, destacam-se o secukinumabe, o ixekizumabe e o brodalumabe. Enquanto secukinumabe e ixekizumab são anticorpos monoclonais humanos contra a IL-17A, o brodalumabe antagoniza o receptor IL-17A (IL-17RA) e interrompe a sinalização dos heterodímeros IL-17A, IL-17C, IL-17F e IL-17A/F, dando-lhe vantagens potenciais sobre a inibição seletiva da IL-17A com secukinumab (HAWKES *et al.*, 2018). Ensaios clínicos de fase 3, 30-60% dos pacientes tratados com inibidores da IL-17 demonstraram

uma resposta PASI100, mostrando a importância da IL-17 na patogênese da psoríase em placas (GORDON *et al*, 2016).

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Epidemiologia

Em 1851 o médico francês Pierre Lazenave passou a observar pessoas que apresentavam pequenas feridas na pele caracterizadas por ele como mordidas de lobo. Em 1895 o médico canadense Sir William Osler caracterizou essas feridas como um envolvimento de várias partes do corpo, devido a esse envolvimento ele adicionou a palavra "sistêmico" na descrição da doença, o mesmo fez a denominação gramatical da doença como: Lúpus - lobo; eritematoso - vermelhidão e sistêmico - todo (SILVA *et al*, 2021).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode ocorrer em qualquer faixa etária, incluindo crianças e gestantes, mas é mais frequente em mulheres jovens – especialmente entre 15 e 45 anos. Nesta faixa etária a razão de mulheres acometidas com relação aos homens se situa entre 6:1 e 9:1. Pessoas da raça negra têm quatro vezes mais chances de desenvolver a doença quando comparados com pessoas da raça branca (SKARE *et al*, 2016). Esta enfermidade tem como característica o processo da autoimunidade, pela perda da autotolerância, formando autoantígenos que resultam em uma inflamação multissistêmica. No Brasil, as estimativas indicam que existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus. Em relação à genética, é reconhecido que o LES possui um componente hereditário, já tendo sido identificado por diversos estudos mais de 80 predisposições genéticas.

Fisiopatologia

O LES é uma doença inflamatória autoimune, crônica, que se desenvolve a partir de ca-

racterísticas genéticas e fatores ambientais. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), são reconhecidos dois tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele (geralmente avermelhadas ou eritematosas e daí o nome lúpus eritematoso), e o sistêmico, no qual um ou mais órgãos internos são acometidos.

O LES é considerado um distúrbio autoimune e inflamatório do organismo humano, afetando a pele, articulações, células do sangue e alguns órgãos internos como rins, coração e pulmão. É uma patologia caracterizada por uma anormalidade da regulação imune e essa anormalidade ocorre devido a uma perda da auto tolerância, isto é, portadores de LES não são tolerantes à seus auto antígenos e por consequência desenvolvem uma resposta imune contra eles. O LES pode ser uma doença adquirida através de uma anormalidade entre os anticorpos, ou então pode ser consequência de baixa imunidade, decorrente de outras doenças, tais como, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoimune, tireoidite auto imune púrpura trombocitopênica autoimune. Estudos demonstram que os anticorpos antinucleares (ANA) estão envolvidos na patogênese dessa doença, porém não é o único, pois existe uma ampla variedade de anticorpos circulantes no sangue que reagem com alguns componentes do soro ou das membranas celulares (SILVA *et al*, 2021). Devido a essa variabilidade de anticorpos, cada um fica responsável por uma manifestação clínica diferente, como por exemplo, a alteração da regulação de base imunológica.

As manifestações cutâneas dividem-se em lesões que mostram alterações histológicas que é uma característica do lúpus cutâneo, há também alterações não específicas, porém associada com outras doenças. A maior parte dos pacientes com lúpus apresentam sintomas iniciais

através da musculatura, são sintomas facilmente notáveis pela pessoa, como dores nas articulações, músculos, osteopatia e mialgia são os principais distúrbios reumatológicos e de longo diagnóstico clínico. O envolvimento renal no LES é comum e constitui uma causa importante de morbidade e mortalidade. maior parte de pacientes com LES apresentam eventos cardiovasculares, a lesão mais comum é a pericardite ligeiramente moderada, geralmente é a primeira manifestação da doença. Os efeitos sistêmicos, mialgia, mal-estar e perda de peso aparecem na maior parte dos pacientes com LES, além desses, a febre também pode aparecer, porém é rara e grave quando presente.

Tratamento

O tratamento do LES irá depender do tipo de manifestação presente no indivíduo, se esta é leve, moderada ou grave. Dependendo do grau desta manifestação é possível que seja necessário o uso de dois ou mais medicamentos em uma fase ativa da doença (SKARE *et al*, 2016). Além de todos os medicamentos que são utilizados para controlar a doença, é importante lembrar o uso de fotoprotetor que devem ser aplicados em doses diárias em todas as áreas expostas à luz solar. Os sintomas mais leves podem ser tratados com analgésicos ou doses baixas de corticoides. Quando há envolvimento dos rins, sistema nervoso, pulmões ou presença de vasculite é essencial o uso de imunossuppressores em doses controladas de acordo com a gravidade. Todos os medicamentos utilizados no LES requerem certo grau de atenção para o risco de aumento de infecções, pois estes diminuem a capacidade de defesa do organismo para com outros tipos de infecções do meio. Aqui estão alguns dos medicamentos mais eficazes e utilizados em geral para o tratamento do LES:

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que são usados para controlar a dor causada pela artrite;
- Aspirina mais utilizada em crianças para impedir a coagulação do sangue;
- Hidroxicloroquina (antimaláricos) esses são usados para o tratamento de erupções cutâneas;
- Glucocorticosteróides tem a função de diminuir a inflamação e suprimir a atividade do sistema imunológico.

O tratamento não medicamentoso é realizado a base de aconselhamento, acolhimento, suporte e orientação para os familiares e o paciente, manter sempre todos informados sobre a doença, sua evolução e os riscos que podem aparecer durante a doença.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA

Epidemiologia

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é amplamente reconhecida como uma das principais causas de plaquetopenia em crianças, manifestando-se com uma taxa de ocorrência anual variando entre 4,1 a 9,5 casos por cada 100 mil crianças. É notável que a maioria dos diagnósticos se concentra na faixa etária de 1 a 5 anos, com uma ligeira preponderância no sexo masculino, embora essa tendência de gênero se iguale em adolescentes. Em relação a estudos epidemiológicos realizados com adultos em âmbito internacional, estimam-se taxas de incidência que oscilam entre 1,6 e 2,7 casos por cada 100 mil adultos, juntamente com uma prevalência que varia de 9,5 a 23,6 casos por 100 mil indivíduos por ano. Nestes casos, prevalece uma maior incidência no sexo feminino, com um aumento desses valores associado ao avanço da idade. É importante ressaltar que, até o momento, não foram publicados estudos rela-

tivos à incidência e prevalência da PTI na população brasileira (Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 2020).

Fisiopatologia

A púrpura trombocitopênica imune (PTI) é uma condição complexa e imunomediada, na qual as plaquetas sanguíneas são alvo de autoanticorpos, levando à sua destruição pelos fagócitos do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço e no fígado. Esses autoanticorpos são direcionados às glicoproteínas presentes na superfície das plaquetas, desempenhando um papel crucial na patogênese da doença (Delgado; *et al.*, 2009). Além disso, a participação de uma trombopoiese ineficaz, o processo de produção de plaquetas na medula óssea, também foi identificada como contribuinte para a trombocitopenia na PTI (ATALLA & HALLACK NETO, 2009).

A Sociedade Americana de Hematologia define a PTI como trombocitopenia isolada, com contagem de plaquetas inferior a 100.000/microL, sendo a primária caracterizada pela ausência de causa secundária ou distúrbio subjacente, enquanto a secundária está associada a fatores como medicamentos ou doenças sistêmicas. A PTI é ainda categorizada em três fases, sendo a PTI recém-diagnosticada definida desde o momento do diagnóstico até 3 meses, a PTI persistente, que vai de 3 a 12 meses, e a PTI crônica, que é a continuação da PTI após 12 meses do diagnóstico inicial (PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022). Ela é frequentemente desencadeada por infecções virais, especialmente em crianças, embora também possa ser induzida por drogas ou estar associada a condições como o lúpus eritematoso sistêmico e doenças linfo-proliferativas (ATALLA & HALLACK NETO, 2009).

A diminuição da contagem de plaquetas circulantes aumenta o risco de sangramentos. Hemorragias cutâneas, sangramentos mucosos

(como epistaxe, gengivorragia), hematúria e sangramento gastrointestinal são comuns na apresentação clínica da PTI, sendo a hemorragia intracraniana uma das complicações mais graves e uma importante causa de mortalidade (BRAGA *et al.*, 2003).

Em resumo, a PTI é uma condição complexa e imunomediada na qual a destruição das plaquetas é mediada por anticorpos e envolve o sistema reticuloendotelial, especialmente no baço e no fígado. Além disso, a trombocitopenia na PTI pode ser desencadeada por infecções virais, envolvendo reações antígeno-anticorpo e uma possível trombopoiese ineficaz (DELGADO; *et al.*, 2009; ATALLA & HALLACK NETO, 2009; PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022; BRAGA *et al.*, 2003). Essa condição clínica manifesta-se por meio de diferentes tipos de sangramentos, o que a torna uma preocupação significativa para o tratamento e gerenciamento clínico (BRAGA *et al.*, 2003).

Tratamento

O tratamento da PTI é personalizado com base na gravidade da condição e do sangramento. A abordagem visa elevar as contagens de plaquetas e reduzir o risco de sangramento, levando em consideração fatores como contagem de plaquetas, histórico de sangramento, riscos de trauma e eventos adversos do tratamento. As terapias de primeira linha para a PTI geralmente envolvem o uso de corticosteroides, como prednisona ou dexametasona em doses elevadas, juntamente com a administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) (SONG & AL-SAMKARI, 2021; PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022). Outra opção comum é a imunoglobulina anti-RhD intravenosa, particularmente para pacientes Rh positivos não esplenectomizados (SONG & AL-SAMKARI, 2021).

Para os casos em que os tratamentos de primeira linha não são eficazes, ou quando a PTI se torna crônica, terapias de segunda linha podem ser consideradas. Estas incluem a esplenectomia, o uso do rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, e agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RA), como romiplostim, eltrombopag e avatrombopag (SONG & AL-SAMKARI, 2021; PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022). Outras opções de tratamento em investigação incluem inibidores de tirosina quinase de Bruton, como rilzabrutinibe, e o uso do bortezomibe, um inibidor do proteassoma (SONG & AL-SAMKARI, 2021). Quando os tratamentos padrão de segunda linha falham, terapias como imunossupressores, dapsona e danazol podem ser consideradas (PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022). Para situações de emergência com sangramento significativo na PTI, o tratamento agressivo e rápido é crucial, muitas vezes envolvendo a combinação de vários agentes terapêuticos, como corticosteroides intravenosos, IGIV e transfusões de plaquetas (SONG & AL-SAMKARI, 2021).

Em pacientes grávidas com PTI, o tratamento envolve abordagens específicas para manter níveis seguros de plaquetas, muitas vezes usando corticosteroides, IGIV e agonistas do receptor de trombopoietina (SONG & AL-SAMKARI, 2021). Para crianças com sangramento leve ou sem sangramento, a abordagem recomendada inclui observação cuidadosa e monitoramento da contagem de plaquetas, independentemente da contagem (PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022). A maioria das crianças com sangramento leve ou contagens de plaquetas moderadamente baixas geralmente se recupera sem a necessidade de intervenção dentro de três a seis meses após a apresentação inicial (PIETRAS & PEARSON-SHAVER, 2022).

URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA

Urticárias são patologias caracterizadas por lesões eritematosas e pruriginosas, na pele, denominadas urticas. As urticas podem migrar de localização sem deixar cicatrizes, além de formar placas. Em alguns casos, pode haver edema associado à urtica, causando eritema com relevo. Apesar de as lesões serem similares entre os diversos tipos de urticárias, características como etiologia e duração podem ser distintas. As urticárias podem ser classificadas, de acordo com sua duração, em agudas (sintomas de início recente e de desaparecimento em até seis semanas) e crônicas (sintomas diariamente ou quase diariamente por mais de seis semanas). As urticárias crônicas, por sua vez, são subdivididas em urticárias crônicas espontâneas (UCE) e urticárias crônicas induzidas (UCInd), de acordo com a forma de surgimento de seus sintomas. Enquanto as UCInd são desencadeadas por fatores como dermatografismo, urticária ao frio, urticária aquagênica, urticária de pressão tardia e urticária ao calor, as UCE surgem espontaneamente.

Além disso, é essencial ressaltar que as urticas podem ser secundárias a outras condições. Urticas agudas podem ocorrer após reações anafiláticas, infecções virais, alimentos, medicamentos, venenos, contrastes de exames de imagem. É válido ressaltar que em cerca de 50% dos casos não se identifica a causa de urticas agudas (ABSAI, 2022). Por outro lado, urticas também podem ser associadas a doenças crônicas, sejam elas infecciosas, autoimunes ou reumatológicas.

Fazer a diferenciação entre urticárias agudas e crônicas, bem como entre seus subtipos, é essencial para adequar a abordagem necessária a cada caso (ABSAI, 2022). Ademais, é importante mencionar que o diagnóstico de urticária é geralmente clínico, sendo feito por anamnese

e exame físico completos, por meio da análise dos sinais e sintomas característicos da patologia apresentados pelo paciente. Assim, geralmente não são necessários exames complementares, como exames laboratoriais, para o diagnóstico de urticárias (AGUILERA-INSUNZA, 2018).

Assim como as demais urticárias, a urticária crônica espontânea (UCE) possui etiologia complexa e manifestações clínicas diversas. Por definição, UCE é aquela em que as lesões pruriginosas (urticas e/ou angioedema) ocorrem diariamente (ou praticamente diariamente) por mais de seis semanas, sem qualquer fator externo como causa atribuível (AGUILERA-INSUNZA *et al*, 2018). É importante mencionar que a UCE causa diversos impactos na vida dos pacientes, já que pode provocar condições como: desbalanços psiquiátricos, decorrentes do incômodo com as lesões e a autoimagem; distúrbios de sono e concentração, decorrentes do prurido; e redução de atividades físicas, em decorrência do desconforto (ABSAI, 2022). Ademais, é bem estabelecido que a UCE afeta negativamente a performance dos pacientes na escola e no trabalho (AGUILERA-INSUNZA *et al*, 2018).

Epidemiologia

Estima-se que ao menos 20% da população mundial apresentará um episódio de urticária durante a vida (GARRIGA-COMPANYNS *et al*, 2014). Ademais, tem-se que a urticária crônica pode afetar até 5% dos adultos e, no que tange à população pediátrica, é estimado que aproximadamente 1,4% de crianças possam sofrer desta patologia. (ABSAI, 2022). Tanto em adultos quanto crianças, a urticária crônica acomete mais o sexo feminino, em uma proporção de 2:1, e a maior incidência da doença (que dura entre 1 e 5 anos) ocorre entre 20-40 anos (AGUILERA-INSUNZA *et al*, 2018). No

Brasil, cerca de uma em cada 250 pessoas sofre de UCE (ABSAI, 2022).

Fisiopatologia

A UCE é causada pela ativação inadequada de mastócitos, gerando liberação exagerada de mediadores mastocitários, principalmente histamina, na derme superficial. Isso causa inflamação, em especial na derme, gerando lesões visíveis na pele, caracterizadas por edema, eritema e prurido. Esta liberação de mediadores provenientes de mastócitos comumente ocorre em decorrência de infecções, mecanismos autoimunes, reações alérgicas (a alimentos ou fármacos), ou por doenças crônicas do paciente. No entanto, uma parcela significativa dos pacientes possui urticária crônica idiopática (GARRIGA-COMPANYNS *et al*, 2014). Além da liberação de histamina, diversos autoanticorpos (como aqueles contra receptores de histamina) e altos níveis de proteínas do complemento parecem estar presentes em pacientes com UCE. Por fim, quadros de urticária crônica também envolvem um estado de inflamação crônica, associado ao ciclo de liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-8.

Tratamento

A remissão da urticária crônica ocorre naturalmente entre 6 meses e 5 anos desde seu início. O objetivo principal durante este período, portanto, é fazer o controle de sintomas, preferencialmente por meio de medidas não farmacológicas. Em segunda instância, pode-se fazer uso de medidas farmacológicas para a resolução de sintomas, contando com a menor dose necessária para aliviar os sintomas.

Diversos estudos apontam que níveis de histamina na pele de pacientes com urticárias crônicas são maiores que aqueles em pacientes sem urticária (BARREDO, 2014). Portanto, anti-histamínicos evidentemente tornam-se peças chave no tratamento da patologia, sendo os

anti-histamínicos H1 de segunda geração considerados a primeira linha de tratamento farmacológico contra UCE. Estes fármacos aliviam os sintomas em cerca de 40% dos casos. Nos outros 60%, pode ser tentado aumento de dose (de duas a quatro vezes a dose inicial). Caso ainda assim não haja resposta, há indicação do uso de imunobiológicos anti-IgE, como omalizumabe (BUDIANTI, 2023). Em casos sem resposta a estes tratamentos em até 6 meses, é recomendada terapia com imunossupressor, como ciclosporina, que inibe a calcineurina, que estimula expressão de IL-2, que estimula secreção de interferon gama, fator estimulador de granulócitos e macrófagos. (BARREDO, 2014). Opções terapêuticas adjuvantes com grau I de evidência incluem inibidores de leucotrienos (montelucaste), comumente associados a anti-histamínicos H1 em urticárias de difícil controle (BARREDO, 2014); tacrolimus, por sua ação imunomoduladora, que atua como inibidor reversível da síntese de DNA nos linfócitos; fototerapia, que reduz o número de macrófagos na derme superficial; plasmaférese, especialmente útil em urticárias resistentes ao tratamento convencional, a fim de eliminar anticorpos liberadores de histamina; e vitamina D (BUDIANTI, 2023).

Outras opções farmacológicas utilizadas incluem antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, por sua ampla ação anti-histamínica H1 e H2. Porém, seu uso torna-se limitado pelos efeitos adversos sedativos e anticolinérgicos, que são potencializados pelo uso de álcool, bem como pelo risco relativo de arritmias cardíacas decorrentes do aumento do intervalo QT (BARREDO, 2014). Ademais, outra opção discutida na literatura são os corticosteroides. Porém, seu uso é controverso, principalmente como terapia de longo prazo, em decorrência do grande perfil de efeitos adversos destes medicamentos. No entanto, em exacerbações do qua-

dro clínico, pode-se utilizar pulso curto de prednisona por não mais que 10 dias (AGUILERA-INSUNZA *et al*, 2018). Adicionalmente, a hidroxicloroquina é discutida como uma opção viável para o papel de imunomodulação no tratamento da UCE. Seus principais efeitos adversos são alterações gastrointestinais, bem como retinopatia (apesar de seu risco ser de apenas 1% nos primeiros 5 anos de uso). No entanto, o fármaco ainda é pouco utilizado em decorrência do baixo número de artigos estudando seu uso no contexto da UCE.

CONCLUSÃO

Logo, é evidente que as doenças autoimunes representam um desafio significativo na prática clínica, dada sua complexidade e diversidade clínica. A interligação entre o sistema imunológico e a pele se destaca como um ponto crucial para compreender essas condições. O reconhecimento das manifestações cutâneas das doenças autoimunes não apenas fornece pistas valiosas para um diagnóstico preciso, mas também auxilia a conduta médica diante dos profundos sobre os mecanismos imunológicos subjacentes.

A pesquisa nessa área não só consolida o conhecimento existente, mas também redefine os paradigmas no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias personalizadas. Esse entendimento mais profundo não apenas enriquece o campo científico, mas também tem um impacto direto na prática clínica, melhorando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições desafiadoras.

Portanto, o estudo das reações cutâneas é um indicador clínico vital e representa uma abordagem inovadora para melhorar a vida daqueles que enfrentam essas condições, proporcionando esperança e perspectivas promissoras para o futuro da medicina autoimune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILERA-INSUNZA R. *et al.* Guía clínica chilena de urticaria crónica espontánea [Chilean guidelines for chronic urticaria]. *Rev Med Chil.* 2018 Nov;146(11):1334-1342. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872018001101334. PMID: 30725048.
- ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Urticária em foco: conheça melhor essa doença., 2022. 1ª edição - Recife, PE: Mariola Comunicação. ISBN: 978-65-993541-9-9
- ATALLA, A. & HALLACK NETO, A. E. Púrpura trombocitopênica imune na criança: qual a nossa realidade?. *SciELO*, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/3RqbXLJ5HfTnCJsrgJb4cNz/#>. Acesso em: 04 nov. 2023.
- BLAUVELT, A. & CHIRICOZZI, A. O Papel Imunológico da IL-17 na Psoríase e na Patogênese da Artrite Psoriática. *Clin Rev Alergia Imunol*, v. 55, n. 3, p. 379-390, 2018. Publicado online em 14 de agosto de 2018. DOI: 10.1007/s6-0120118-8702-3. PMCID: PMC6244934. PMID: 30109481.
- BRAGA, J.A.P. *et al.* Púrpura trombocitopênica imunológica como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *SciELO*, dezembro de 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/KWffHnyfB7LDNz58YJFBykm/#>. Acesso em: 29 de outubro de 2023.
- CASTRO, C. C. S. de & MIOT, H. A. Prevalência de vitiligo no Brasil—Uma pesquisa populacional. Publicado pela primeira vez em 22 de dezembro de 2017.
- CURTO-BARREDO L *et al* Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jun;105(5):469-82. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2012.12.019. Epub 2013 May 8. PMID: 23664252.
- DELGADO, R. B. *et al.* Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira. *SciELO*, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/QRvCpQBRRXhHJg8cFGqVHf/#>. Acesso em: 04 nov. 2023.
- GARRIGA-COMPANY S & LABRADOR-HORRILLO M. Urticaria crónica espontánea [Chronic spontaneous urticaria]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 20;142(6):275-8. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.07.022. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24120109.
- GELFAND, J. M. *et al.* Prevalência e Tratamento da Psoríase no Reino Unido: Um Estudo Baseado na População. *Archives of Dermatology*, v. 141, n. 12, p. 1537-1541, dezembro de 2005. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- GELFAND, J. M. *et al.* A prevalência de psoríase em afro-americanos: Resultados de um estudo de base populacional. *Jornal da Academia Americana de Dermatologia*, v. 52, n. 1, p. 23-26, janeiro de 2005. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.07.045.
- GORDON, K. B. *et al.* Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, v. 375, p. 345-356, 2016.
- GRILL, C. *et al.* Os melanócitos epidérmicos no vitiligo segmentar mostram expressão alterada de E-caderina, mas não de P-caderina. *Br J Dermatol.* 2018;178:1204-6.
- GRIMES, P.E. (2005) Novos insights e novas terapias no vitiligo. *JAMA* 293(6):730–735. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.730>
- GRIMES, P. E. JIN, Y. *et al.* Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. Julho de 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.031>.
- HAWKES J. E. *et al.* Descoberta do Caminho de Sinalização IL-23/IL-17 e o Tratamento da Psoríase. *J Immunol.* 2018 Set 15;201(6):1605-1613. doi: 10.4049/jimmunol.1800013. PMID: 30181299; PMCID: PMC6129988.
- JIN, Y. *et al.* NALP1 em doença autoimune múltipla associada ao vitiligo. *N Engl J Med.* 2007;356:1216–25.

JIN, Y. *et al.* Variações genéticas no NALP1 estão associadas ao vitiligo generalizado em uma população romena. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2558–62.

KANWAR, A. J. *et al.* Low-Dose Oral Mini-Pulse Dexamethasone Therapy in Progressive Unstable Vitiligo. In: *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, Volume 17, Issue 4. DOI: <https://doi.org/10.2310/7750.2013.12053>.

KEUMALA, B. W. *et al.* The Role of Adjuvant Therapy in the Management of Chronic Urticaria. *Actas Dermosifiliogr.* 2023 Jun;114(6):T523-T530. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2023.05.008. Epub 2023 May 10. PMID: 37172893.

KUBELIS-LÓPEZ, D. E. *et al.* Associação do polimorfismo CDH1 do gene da E-caderina -160 C/A com suscetibilidade ao desenvolvimento de vitiligo. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2023.

LANGLEY, R. G. B. *et al.* Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 64, Suppl II, p. ii18–ii23, 2005. DOI: 10.1136/ard.2004.033217.

LEE, H. *et al.* Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015 May;56(3):719-25. doi: 10.3349/yymj.2015.56.3.719. PMID: 25837178; PMCID: PMC4397442.

MOHR, N. *et al.* Epidemiology of Vitiligo - A Dual Population-Based Approach. *Clin Epidemiol.* 2021 May 26;13:373-382. doi: 10.2147/CLEP.S304155. PMID: 34079380; PMCID: PMC8165096.

PASRICHA, J. S. & KHAITAN, B. K. Terapia de Minipulso Oral com Betametasona em Pacientes com Vitiligo com Doença Extensa ou de Propagação Rápida. Publicado pela primeira vez em outubro de 1993. In: *International Journal of Dermatology*. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02754.x>.

PIETRAS, N.M. & PEARSON-SHAVER, A.L. Immune Thrombocytopenic Purpura. 2022. StatPearls. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562282/>. Acesso em: 29 de outubro de 2023.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_prpura-trombocitopnica-idiopatica_isbn_19-08-2020.pdf. Acesso em: 29 de outubro de 2023.

RICHARD, M.-A. *et al.* Estimativas de prevalência ajustadas por sexo e idade de cinco doenças inflamatórias crônicas da pele na França: resultados do estudo. In: *Jornal da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia*, Volume 32, Edição 11, p. 1967-1971, 2018.

ROS, D. *et al.* Dois Ensaios de Fase 3, Randomizados e Controlados de Creme de Ruxolitinib para Vitiligo. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 1445-1455, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2118828.

SANCHEZ, A. P. G. Imunopatogênese da psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 5, out. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500028>.

SATO, E. *et al.* (2004). Lúpus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento cutâneo/articular. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 44(6), 454–457.

SENESCHAL, J. *et al.* Efficacy and Safety of Tacrolimus 0.1% for the Treatment of Facial Vitiligo: A Multicenter Randomized, Double-Blinded, Vehicle-Controlled Study. In: *Journal of Investigative Dermatology*, Published: February 04, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.028>.

SILVA, H. A. de M. e *et al.* (2021). Lúpus

SKARE, T. L. *et al.* Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2016, v. 14, n. 1 [Acessado 2 Novembro 2023], pp. 47-51. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490>>. ISSN 2317-6385. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490>.

SONG, F. & AL-SAMKARI H. Management of Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): A Review on Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med.* 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323851/>. Acesso em: 29 de outubro de 2023.

SPRITZ, R.A. & ANDERSEN G. 2017. Genética do vitiligo. *Dermatol. Clin.* 35(2):245–55

SPRITZ, RA. *et al.* Novos loci de suscetibilidade ao vitiligo nos cromossomos 7 (AIS2) e 8 (AIS3), confirmação do SLEV1 no cromossomo 17 e seus papéis em uma diátese autoimune. *Am J Hum Genet.* 2004;74:188–91.

TARLE, RG. *et al.* O polimorfismo do gene E-caderina CDH1 está associado à suscetibilidade ao vitiligo. *Dermatologia experimental.* 2015;24:300-2.

WAGNER RY. *et al.* Níveis alterados de E-Cadherin e distribuição em melanócitos precedem manifestações clínicas de vitiligo. *A Revista de dermatologia investigativa.* 2015;135:1810-9.