



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Arthur Pereira Braga

Vitiligo e ansiedade: uma revisão narrativa da literatura

Florianópolis

2024

Arthur Pereira Braga

Vitiligo e ansiedade: uma revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Izabel Galhardo Demarchi

Florianópolis

2024

Braga, Arthur Pereira

Vitiligo e ansiedade: uma revisão narrativa da literatura / Arthur Pereira Braga ; orientadora, Izabel Galhardo Demarchi, 2024.

51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. vitiligo. 3. ansiedade. 4. saúde mental. 5. revisão narrativa. I. Demarchi, Izabel Galhardo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Arthur Pereira Braga

Título: Vitiligo e ansiedade: uma revisão narrativa da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 28 de julho de 2024.

Coordenadora do Curso de Farmácia
Profª Drª Christiane Meyre da Silva Bittencourt

Banca examinadora

Profª Drª Izabel Galhardo Demarchi,
Orientadora

Profª Drª Ana Carolina Rabello de Moraes,
Universidade Federal de Santa Catarina

Tec. Ma. Paula Giarola Fragoso de Oliveira,
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024

RESUMO

O vitiligo é uma doença dermatológica caracterizada pela despigmentação localizada da pele, cujas implicações vão além das preocupações estéticas, afetando significativamente o bem-estar psicológico e social dos pacientes. A condição frequentemente resulta em baixa autoestima, ansiedade e, em casos mais graves, depressão. Pacientes com vitiligo enfrentam desafios psicológicos consideráveis, com uma alta prevalência de ansiedade reportada em diversos estudos. A relação entre ansiedade e vitiligo pode estar ligada ao aumento das concentrações de neuromediadores, como a norepinefrina. Embora vários medicamentos tenham sido propostos para tratar o vitiligo, a sua eficácia global pode ser limitada devido aos efeitos colaterais associados, especialmente com o uso de antidepressivos no tratamento da ansiedade. Esta revisão narrativa revela uma prevalência significativa de ansiedade entre pacientes com vitiligo em diferentes países, ressaltando a necessidade de utilizar instrumentos padronizados e validados para avaliar com maior precisão essa condição. A associação entre vitiligo e ansiedade destaca a importância de uma abordagem de tratamento integrativa, que inclua tanto os aspectos dermatológicos quanto os psicológicos da doença. Além disso, os compostos naturais emergem como opções promissoras para o manejo dessas comorbidades devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e reguladores do humor. No entanto, a eficácia e a segurança desses compostos requerem supervisão profissional e mais estudos clínicos randomizados para uma melhor recomendação do uso na prática clínica.

Palavras-chave: Vitiligo; Ansiedade; Autoestima; Manejo; Tratamento.

VITILIGO AND ANXIETY: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

Vitiligo is a dermatological condition characterized by localized depigmentation of the skin, with implications extending beyond aesthetic concerns, significantly affecting the psychological and social well-being of patients. This condition often results in low self-esteem, anxiety, and, in more severe cases, depression. Patients with vitiligo face considerable psychological challenges, with a high prevalence of anxiety reported in various studies. The relationship between anxiety and vitiligo may be linked to increased levels of neurotransmitters such as norepinephrine. Although several medications have been proposed to treat vitiligo, their overall effectiveness may be limited due to associated side effects, especially with the use of antidepressants in treating anxiety. This narrative review reveals a significant prevalence of anxiety among vitiligo patients in different countries, underscoring the need to use standardized and validated instruments to more accurately assess this condition. The association between vitiligo and anxiety highlights the importance of an integrative treatment approach, addressing both the dermatological and psychological aspects of the disease. Additionally, natural compounds emerge as promising options for managing these comorbidities due to their anti-inflammatory and mood-regulating effects. However, the efficacy and safety of these compounds require professional supervision and more randomized clinical studies for better recommendations in clinical practice.

Keywords: Vitiligo; Anxiety; Self-esteem; Management; Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVO	17
3.1	OBJETIVO GERAL	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4	METODOLOGIA	18
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5.1	MECANISMO DO VITILIGO VERSUS ANSIEDADE	19
5.2	PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE NO VITILIGO	21
5.3	TRATAMENTO DA ANSIEDADE E VITILIGO	34
5.4	TRATAMENTO DA ANSIEDADE E VITILIGO COM BASE EM COMPOSTOS NATURAIS	36
5.4.1	Quercetina	37
5.4.2	Kaempferol	38
5.4.3	Epigallocatequina-3-Galato (EGCG)	39
5.4.4	Canabidiol (CBD)	40
5.4.5	Glicirrizina	40
6	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença dermatológica caracterizada pela despigmentação localizada da pele. Esta condição autoimune tem como base a progressiva degeneração dos melanócitos, células responsáveis pela síntese da melanina, o pigmento determinante da coloração da pele, cabelos e olhos (Picardo *et al.*, 2015). Embora o vitiligo seja predominantemente uma preocupação estética, suas implicações se estendem profundamente ao bem-estar psicológico e social dos afetados. Isso se manifesta através de uma baixa autoestima por parte dos afetados, o surgimento de ansiedade e, em alguns casos, até mesmo o desenvolvimento de quadros depressivos (Ezzedine *et al.*, 2015). Além disso, a falta de compreensão e aceitação por parte da sociedade muitas vezes resulta em estigmatização e discriminação, gerando efeitos prejudiciais significativos na qualidade de vida dos pacientes (Picardo *et al.*, 2015).

A doença afeta aproximadamente 2% da população global, a incidência do vitiligo independe de raça, gênero ou idade, embora seja mais frequentemente diagnosticado em indivíduos de pele mais escura devido à maior visibilidade das manchas. A prevalência desta condição acaba sendo bastante variável ao redor do mundo, a mesma se mostra mais frequente na África com cerca de 0,4% da população afetada, na Europa também com 0,4% e na Oceania com 1,2%. Já na América do Norte e Ásia a incidência de casos se mostra menor, com cerca de 0,2% e 0,1% da população afetada, respectivamente (Castro; Miot, 2018). No Brasil, sua prevalência pode variar entre 0,5 a 0,7% da população, sem discrepâncias entre os gêneros ou grupos raciais. A média da idade do surgimento do vitiligo ocorre na faixa dos 20 a 30 anos, podendo acometer crianças e até pessoas idosas (Castro *et al.*, 2012; Castro *et al.*, 2018). Em um recente estudo realizado nos Estados Unidos da América, a prevalência de vitiligo auto reportado foi de 1,38% e 0,76% diagnosticado pelo médico (Gandhi *et al.*, 2022).

No que diz respeito à patogênese do vitiligo, é um processo complexo e multifatorial que envolve uma interação intrínseca entre fatores genéticos e ambientais. Para compreender completamente essa condição de pele, é fundamental explorar os fatores que contribuem para o desenvolvimento do vitiligo. Em primeiro lugar, é importante destacar que vários genes desempenham papéis significativos na suscetibilidade ao vitiligo. Esses genes estão envolvidos em

processos fundamentais, como a regulação imunológica, a melanogênese (produção de melanina) e a apoptose (morte celular programada). Além disso, muitos desses genes estão associados a outros distúrbios pigmentares, autoimunes e inflamatórios, aprofundando ainda mais a complexidade da condição (Bergqvist; Ezzedine, 2020, Jin *et al.*, 2016; Spritz; Andersen, 2017).

Estudos epidemiológicos revelaram que o vitiligo tende a ocorrer em membros de uma mesma família, sugerindo uma predisposição genética (Tabela 1) (Marchioro *et al.*, 2022). A maioria dos genes associados ao vitiligo são pertencentes ao complexo de histocompatibilidade (MHC, também conhecidos como antígenos leucocitários de histocompatibilidade, HLA), inflamassoma e outros (Marchioro *et al.*, 2022). Por exemplo, observa-se que pessoas com expressão positiva do inflamassoma NLRP1 (receptor intracelular) possuem maior risco de desenvolver vitiligo, assim como aquelas que apresentam polimorfismos em genes de MHC-II (HLA-DR4) e MHC-I (HLA-A*02) (Marchioro *et al.*, 2022) (Tabela 1).

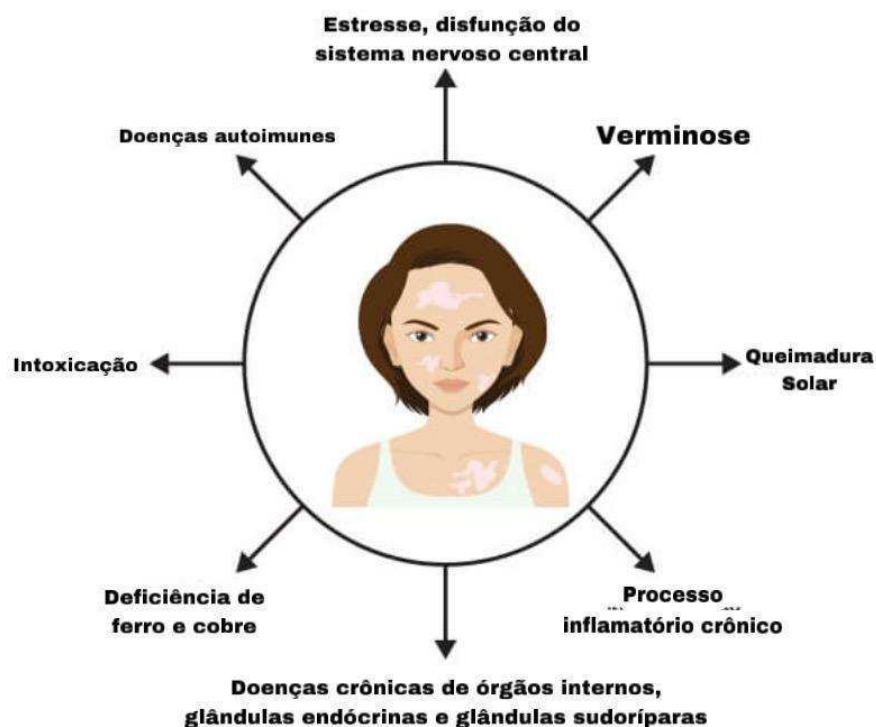
Tabela 1- Principais genes e antígenos de histocompatibilidade (HLA) envolvidos na patogênese do vitiligo

Gene	Expressão
NLRP1	+
XBP1	+
FOXD3	+
PDGFRA	+
PTPN22	+
IKZF4	+
FOXP3	+
DDR1	-
HLA	Risco
HLA-A*02	↑
HLA-Aw*31	↑
HLA-A*32	↑
HLA-A*33	↑
HLA-A*09	↓
HLA-Aw*19	↓
HLA-DQB1*06	↑
HLA-DQB1*0303	↑
HLA-DR4	↑
HLA-DRB1*07	↑
HLA-DR7	↑

Fonte: MARCHIORO *et al.* (2022)

No entanto, é importante notar que o risco genético não é absoluto, o que significa que outros fatores como fatores ambientais desempenham um papel crucial na manifestação da doença. As demais razões estão associadas à intoxicação, queimaduras solares, medicamentos e até verminoses/helmintíases (Figura 1) (Rao, 2022).

Figura 1- Fatores associados ao vitiligo

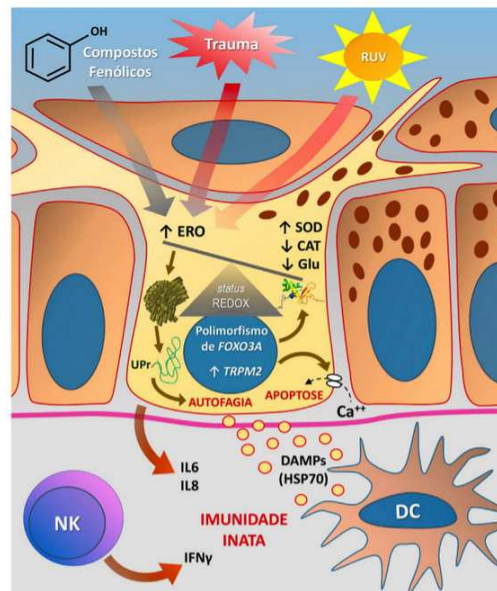


Fonte: Traduzido de Rao, P. (2022). Disponível em: <https://www.mfine.co/guides/is-vitiligo-contagious-india>

No que diz respeito à resposta imune, a patogênese do vitiligo está intrinsecamente ligada a essa dimensão. A relação entre o sistema imunológico e o vitiligo é complexa (Figura 2 e 3), abrangendo a programação e a função do sistema imunológico, bem como o direcionamento autoimune dos melanócitos e a desregulação imunológica. Em particular, os linfócitos T CD8+ são consideradas as principais células efetoras na destruição dos melanócitos (Figura 3). Essa ativação da imunidade celular depende da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gamma (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF), que são aumentadas em pacientes com vitiligo (Bergqvist Ezzedine, 2020; Marchioro *et al.*, 2022; Hlača *et al.*, 2022).

No nível morfofuncional, o vitiligo se caracteriza pela destruição dos melanócitos, resultando em áreas de pele sem pigmentação. Pesquisas indicam que o estresse oxidativo da resposta imune inata pode ser o evento inicial desencadeador dessa destruição (Figura 2). Os melanócitos em pacientes com vitiligo são mais suscetíveis ao estresse oxidativo do que aqueles em indivíduos saudáveis. Fatores ambientais como radiação UV, toxinas e infecções, podem agravar o estresse oxidativo, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), ativando a resposta imune adaptativa (Chang; Ko, 2023).

Figura 2- Representação do estresse oxidativo (EO) e da ativação da imunidade inata no vitiligo

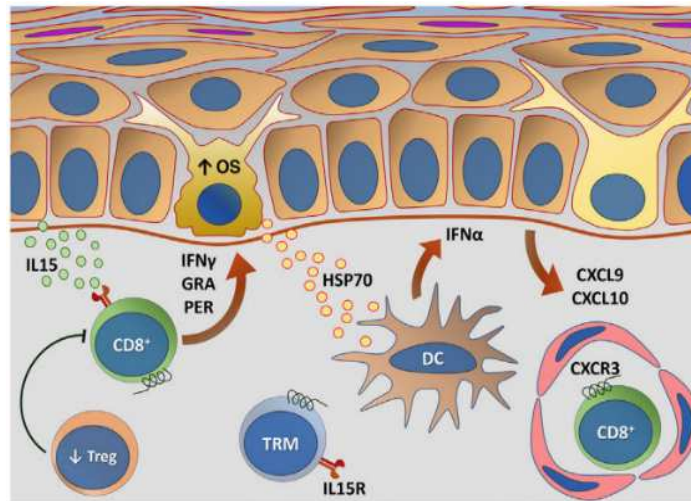


Fonte: Adaptado de Marchioro et al., (2022). "As ações da radiação ultravioleta (RUV), compostos fenólicos e trauma (Köbner) aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Em paralelo, predisposições genéticas (como mutações no gene *FOXO3A*) levam a uma ineficiência dos mecanismos antioxidantes, observada pelo aumento da enzima superóxido dismutase (SOD), redução da catalase (CAT) e glutatona (Glu), causando desequilíbrio no *status redox*. O EO também provoca um acúmulo de proteínas defeituosas no retículo endoplasmático, gerando um fenômeno denominado resposta a proteínas mal enoveladas (*unfolded protein* - UPr), contribuindo para o processo de autofagia e levando à produção de interleucinas pró inflamatórias (IL-6 e IL-8). O aumento da expressão de *TRPM2* (*transient receptor potential cation channel subfamily M member 2*), também induzido pelo EO, promove influxo de cálcio para o interior do melanócito, culminando com sua apoptose. O EO promove a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), especialmente o HSP70, que iniciam a resposta inata a partir da ativação de células dendríticas (DC) e da participação de células *natural killer* (NK)".

Além disso, a teoria neural também é relevante na patogênese do vitiligo, sugerindo que o sistema nervoso desempenha um papel central no desencadeamento da doença. Embora o padrão de distribuição da doença não

corresponda completamente a nenhum outro distúrbio de pele e raramente siga um padrão dermatomal, essa dimensão neurológica é uma parte intrigante da compreensão da condição (Simons; Zevy; Jafferany, 2020).

Figura 3 - Representação das alterações relacionadas com a imunidade adaptativa no vitiligo



Fonte: Adaptado de Marchioro *et al.*, (2022). “Os melanócitos afetados pelo estresse oxidativo (EO) provocam a ativação da imunidade inata por meio da secreção de exossomos, que contêm padrões moleculares associados a danos (DAMPs), especialmente a *heat shock protein 70* (HSP70). A HSP70 estimula a secreção de IFN- α pelas células dendríticas na fase inicial da progressão da doença, que induz a produção das quimiocinas CXCL9 e CXCL10 pelos ceratinócitos e o recrutamento de linfócitos T com expressão do receptor CXCR3. CXCL10 apresenta ação efetora, enquanto CXCL9 atua no recrutamento global de linfócitos T CD8+ autorreativas. Linfócitos T CD8+ efetoras são responsáveis pela destruição dos melanócitos mediante a produção de interferon gama (IFN- γ), liberação de granzimas e perforinas, facilitada pela disfunção de linfócitos T regulatórias (Treg). As linfócitos T residentes de memória (TRM) CD8+ se desenvolvem após o início da resposta imune mediada por linfócitos T e estão implicadas na manutenção da doença, sendo retidas no tecido em virtude da transapresentação de IL-15 pelos ceratinócitos”.

Outros fatores que contribuem para a patogênese do vitiligo podem incluir alterações hormonais como a diminuição da concentração de hormônio estimulante da tireoide, bem como a presença de anticorpos antitireoidianos em alguns pacientes. Além disso, estudos indicam uma possível ligação entre a microbiota intestinal e o vitiligo, sugerindo que a disbiose intestinal pode desempenhar um papel na patogênese da doença (Ganju *et al.*, 2016; Mao; Yu; Li, 2023; Al-Smadi *et al.*, 2023).

O diagnóstico de vitiligo, na sua maioria é simples, e baseia-se principalmente na avaliação clínica, identificando a presença de manchas brancas adquiridas, que são amelanóticas, não escamosas e com margens bem definidas, apresentando

uma distribuição característica (Abdi *et. al.*, 2023). Em certos casos, a utilização de uma lâmpada de Wood, um dispositivo que emite radiação ultravioleta (UVA) a uma frequência de 365 nm, pode ser empregada para auxiliar na detecção de áreas de despigmentação focal que podem não ser evidentes a olho nu, especialmente em indivíduos de pele clara (Al Aboud; Gossman, 2023).

Figura 4- Vitiligo acentuado sobre a luz de Wood



Fonte: Adaptado de Manual MSD -Versão para profissionais de saúde (2023). “Pele despigmentada costuma ser óbvia ao exame, especialmente em pessoas com pele mais escura. Lesões hipopigmentadas ou despigmentadas sutis são acentuadas sob exame com luz de Wood (365 nm), que mostra a aparência branco-giz da pele despigmentada”.

A dermatoscopia é um método de diagnóstico não invasivo que facilita a avaliação de lesões pigmentadas na pele por meio do uso de um dermatoscópio, um instrumento que possibilita uma observação precisa de potenciais anormalidades cutâneas, também pode ser uma ferramenta útil para diferenciar o vitiligo de outras condições de despigmentação. O vitiligo, em geral, apresenta pigmentação residual ao redor dos folículos pilosos e telangiectasia, características ausentes em outros distúrbios de hipopigmentação (Abdi *et al.*, 2023).

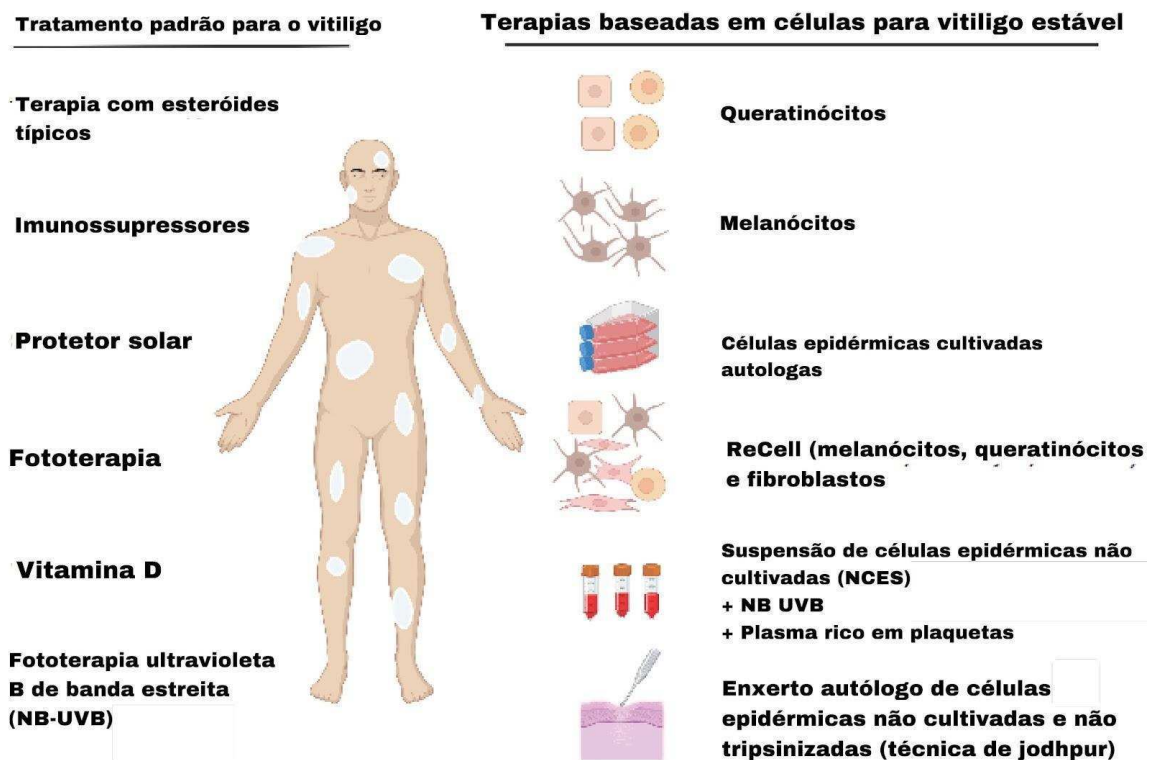
Geralmente, não é necessário realizar testes laboratoriais para confirmar o diagnóstico de vitiligo. A realização de biópsia de pele ou outros testes invasivos não costuma ser rotineira, a menos que haja a necessidade de excluir outras doenças. A falta de melanócitos em uma lesão pode ser avaliada por meio da microscopia confocal *in vivo* ou por meio de biópsia de pele. A análise histológica do centro de

uma lesão de vitiligo revela a completa ausência de melanina na epiderme e a ausência de melanócitos (Faria *et al.*, 2014).

O diagnóstico diferencial do vitiligo inclui outras condições de hipopigmentação como hipopigmentação pós-inflamatória, pitíriase alba, tinea versicolor e nevo despigmentado. A avaliação completa do paciente com vitiligo envolve a obtenção de um histórico familiar detalhado, análises sanguíneas a fim de estudo de saúde do paciente (hemograma, dosagem de vitamina D e outros), e a realização de um exame dermatológico completo para avaliar a gravidade da doença e os fatores prognósticos individuais (Teulings *et al.*, 2014).

Em relação ao tratamento do vitiligo, trata-se de uma questão dermatológica complexa que demanda uma abordagem terapêutica personalizada, levando em consideração fatores como a gravidade e a extensão da doença. Há diversas opções terapêuticas disponíveis, incluindo terapias com corticosteróides tópicos, imunossupressores, fototerapia e tratamentos a laser, entre outras; cada uma desempenha um papel específico no manejo dessa condição (Rao, 2022) (Figura 5).

Figura 5 - Terapias padrão e baseadas em células para vitiligo



Fonte: Traduzido de Rao, P. (2022). Disponível em:
<https://www.mfine.co/guides/is-vitiligo-contagious-india>

O tratamento do vitiligo é um processo demorado que requer acompanhamento de longo prazo. Além disso, a resposta ao tratamento pode variar de paciente para paciente, e nem todas as pessoas respondem bem a todas as opções de tratamento (Bergqvist; Ezzedine, 2020). Por isso, é importante que os pacientes sejam consultados e acompanhados de perto durante todo o processo de tratamento, para que a abordagem terapêutica possa ser ajustada de acordo com a resposta individual de cada paciente. Nesse contexto, os portadores de vitiligo são doentes crônicos com grandes desafios, por se tratar de uma doença cutânea despigmentante adquirida, ela costuma ser acompanhada de sofrimento mental (Bergqvist; Ezzedine, 2020).

Um estudo de revisão de sistemática com meta-análise mostrou que a prevalência de ansiedade é de 36% em pessoas com vitiligo, sendo uma frequência igual a pacientes com psoríase e eczema (Kussainova *et al.*, 2020). Até o momento, diversas abordagens medicamentosas têm sido propostas para o tratamento das síndromes depressivas, ansiosas e do vitiligo, demonstrando uma eficácia global considerável. No entanto, essa abordagem ainda impõe uma carga substancial sobre os pacientes, que requerem prescrições frequentes e enfrentam um aumento geral de efeitos colaterais associados ao uso desses medicamentos. Isso se deve, em parte, ao fato de que os antidepressivos (inibidores da MAO, tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e outros), que são amplamente utilizados como primeira opção no tratamento da ansiedade, apresentam uma ampla variedade de efeitos colaterais (Di Bartolomeo *et al.*, 2022).

2 JUSTIFICATIVA

O vitiligo é uma doença autoimune caracterizada pela despigmentação da pele, o que tem sido associado a questões psicossociais e mentais. A ansiedade tem sido um dos problemas relatados em pacientes portadores do vitiligo. Tem sido observado que a destruição dos melanócitos e a ocorrência de ansiedade parecem estar intimamente ligadas devido às semelhanças nos mecanismos de desregulação neuroendócrina. Por exemplo, a associação entre o aumento da concentração de norepinefrina e a destruição dos melanócitos pode desempenhar um papel fundamental na teoria do estresse oxidativo na patogênese do vitiligo. Sendo assim, diversas abordagens medicamentosas têm sido propostas para o tratamento das síndromes depressivas, de ansiedade e do vitiligo, demonstrando uma eficácia global considerável. Por isso, nesta revisão da literatura, contextualizamos a relação entre o vitiligo e a ansiedade, destacando os mecanismos envolvidos na patogênese e as estratégias de tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar os mecanismos relacionados ao desencadeamento de ansiedade em pacientes com vitiligo, a prevalência da ansiedade nesses pacientes e os tratamentos indicados para tais comorbidades.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar os mecanismos e fatores associados ao desenvolvimento de ansiedade em pacientes com vitiligo;
- Descrever sobre a prevalência de ansiedade em pacientes com vitiligo;
- Apresentar as linhas terapêuticas para ansiedade nas pessoas com vitiligo.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Os artigos foram recuperados na base de dados do PubMed e Google Scholar. Foram aplicados descritores exatos em ciências da saúde e operadores booleanos, como: (“*Vitiligo*”) AND (“*Anxiety*”) AND (“*treatment*”).

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, e que foi elaborada a pergunta científica “Quais são os mecanismos e fatores associados ao desencadeamento da ansiedade em pacientes com vitiligo e o tratamento para esses casos?”

O período de busca foi de agosto de 2023 a maio de 2024, resultando na seleção de oito estudos. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores de forma não cegada. A coleta de dados foi organizada em uma tabela no Excel. Não houve restrições quanto ao período de publicação, e foram incluídos estudos em inglês e português. Foram incluídos estudos primários e secundários sobre os mecanismos para desencadeamento da ansiedade e pessoas com vitiligo, de prevalência da ansiedade neste grupo de pacientes, assim como os tratamentos indicados no caso de comorbidade.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram incluídos dois estudos de revisão com meta-análise e seis observacionais (cinco transversais e um de coorte). Os resultados e discussão foram divididos em: mecanismos do vitiligo e a ansiedade, prevalência da ansiedade no vitiligo, tratamento de ambas as patologias e terapia com produtos naturais.

5.1 MECANISMOS DO VITILIGO VERSUS ANSIEDADE

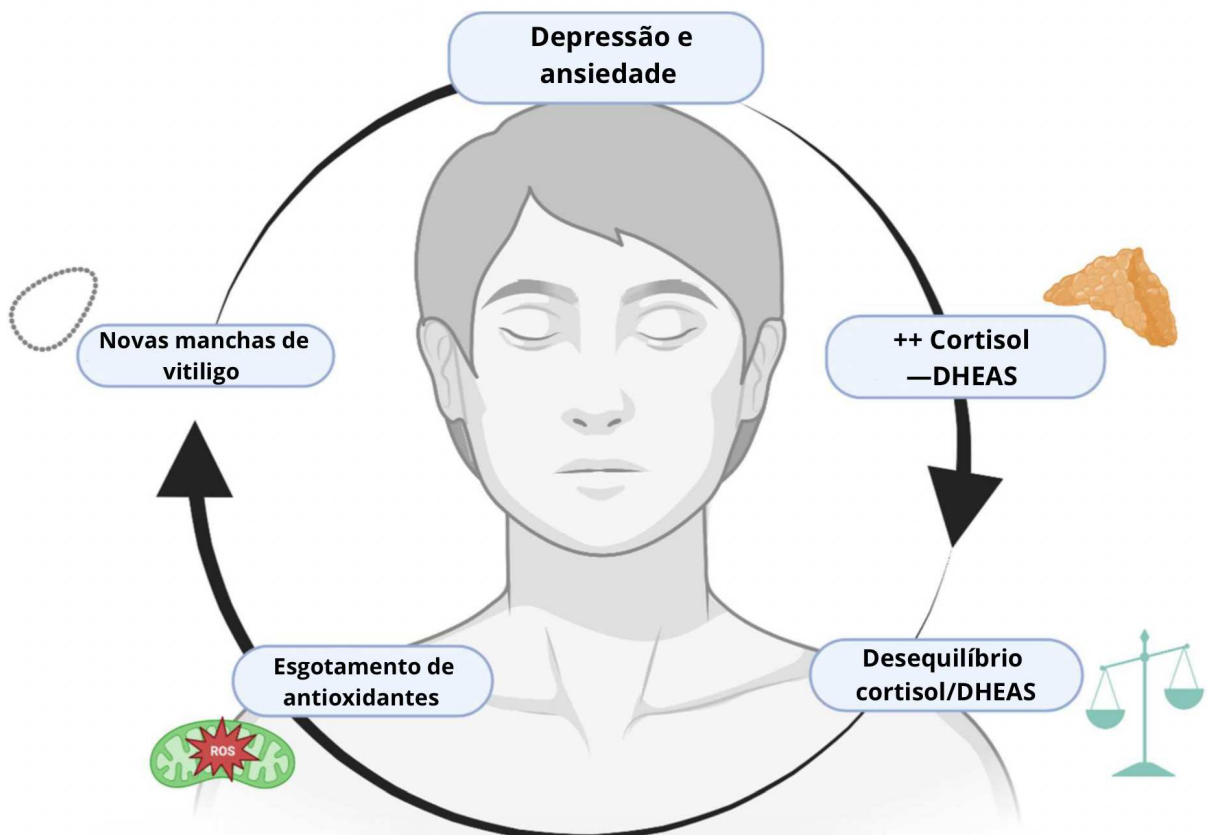
No que diz respeito aos mecanismos entre a ansiedade e o vitiligo, a destruição dos melanócitos e a ocorrência de ansiedade parecem estar intimamente ligadas devido à semelhança nos mecanismos de desregulação neuroendócrina. Diversos estudos indicam que o aumento da concentração de neuromediadores desempenha um papel significativo no desenvolvimento do vitiligo. Elevadas concentrações de norepinefrina foram identificadas no ambiente microscópico dos melanócitos, bem como na urina e no plasma de indivíduos afetados pelo vitiligo (Samad *et al.*, 2018). Essas constatações fundamentais têm sido corroboradas por diversas investigações descritivas, revelando que concentrações mais elevadas de noradrenalina são detectadas em pacientes com vitiligo durante a fase ativa da doença (Guan *et al.*, 2021).

A ligação entre o aumento da concentração de norepinefrina e a destruição dos melanócitos pode desempenhar um papel fundamental na teoria do estresse oxidativo na patogênese do vitiligo. O estresse mental desencadeia a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando na secreção de catecolaminas. As monoaminas e seus produtos metabólicos estimulam os receptores alfa presentes nas arteríolas da pele, o que culmina em distúrbios na microcirculação e hipóxia tecidual. Esse processo, por sua vez, leva à produção excessiva de radicais de oxigênio, causando danos aos melanócitos (Kussainova *et al.*, 2020). Além disso, observou-se que a atividade da acetilcolinesterase é reduzida na pele despigmentada e aumenta durante o processo de repigmentação (Samad *et al.*, 2018). Um contribuinte significativo para o estresse oxidativo no vitiligo, parece ser a oxidação mediada por H_2O_2 da acetilcolinesterase (Chuwa *et al.*, 2018).

Uma explicação molecular potencial para a patogênese comum entre os distúrbios de humor e o vitiligo pode ser encontrada na influência dos hormônios do

estresse. Embora esses hormônios não sejam considerados os primeiros marcadores patogênicos do vitiligo, as concentrações de cortisol e desidroepiandrosterona (DHEAS), bem como a proporção entre eles (+cortisol/-DHEAS), estão relacionados à gravidade do vitiligo e à maior prevalência de problemas psiquiátricos. O DHEAS, considerado um hormônio antioxidante, pode desempenhar um papel no desenvolvimento das lesões de vitiligo, e sua concentração aumenta durante o estresse oxidativo, sugerindo que este hormônio pode ser um marcador futuro da atividade ou gravidade do vitiligo, além de um fator preditivo para ansiedade e depressão. Dessa forma, o vitiligo pode estar relacionado aos transtornos de humor do espectro depressivo e ansioso, e o prognóstico de ambas as condições pode ser interdependente quando coexistem no mesmo paciente (Gürpınar *et al.*, 2019).

Figura 6 - Ciclo dos efeitos de mediadores e hormônios comuns na depressão, ansiedade e vitiligo



Fonte: Adaptado de Di Bartolomeo *et al.* (2023). "Um ciclo vicioso. A depressão e a ansiedade, juntamente com outros problemas de saúde mental, aumentam os níveis de cortisol e reduzem os níveis de DHEAS. O consequente desequilíbrio leva à redução dos mecanismos de defesa e do potencial redox, aumentando os níveis locais e sistêmicos de inflamação com agravamento e

multiplicação das placas de vitiligo. Se localizadas em áreas expostas ou íntimas, as lesões de vitiligo levam ao estresse e à preocupação com a aparência física, piorando os sintomas depressivos e ansiosos".

5.2 PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE NO VITILIGO

Dos estudos incluídos nesta revisão, oito investigaram a prevalência de ansiedade em indivíduos com vitiligo (Kussainova *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021; Ajose *et al.*, 2014; Hamidzadeh *et al.*, 2020; Erdoğan *et al.*, 2021; Ting; Ng, 2023; Do Bú *et al.*, 2022; Ucuz *et al.*, 2020). Destes, dois são artigos de revisão sistemática com meta-análise (Kussainova *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021) e seis são estudos observacionais, dos quais cinco são transversais (Ajose *et al.*, 2014; Hamidzadeh, 2020; Erdoğan *et al.*, 2021; Ting; Ng, 2023 e Do Bú *et al.*, 2020) e um é de coorte (Ucuz *et al.*, 2020) (Tabela 2). Dois estudos são provenientes da Turquia, enquanto os demais são oriundos de países como Cazaquistão, China, Irã, Malásia, Nigéria e Portugal/Brasil.

Em relação aos estudos observacionais, três incluíram pacientes menores de 18 anos (Erdoğan *et al.*, 2021; Ucuz *et al.*, 2020), enquanto o estudo de Ajose *et al.*, (2014) reportou resultados em pacientes entre 15 e 60 anos. E os estudos de Do Bú *et al.* (2022), Ting e Ng (2023) e Hamidzadeh *et al.* (2020) incluíram pessoas com 18 anos ou mais. Em todos os estudos observacionais, não houve exclusão por gênero.

Para avaliar o grau de ansiedade, Ajose (2014) e Ting; Ng (2023) utilizaram a escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), sendo que Ting; Ng (2023) também aplicou o *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) em seu estudo. Hamidzadeh empregou os instrumentos *Beck's Depression Inventory* (BDI), *Beck Hopelessness Scale* (BHS), *Beck Anxiety Inventory* (BAI) e o *General Health Questionnaire* (GHQ 28). Erdoğan *et al.* (2021) utilizou uma gama de instrumentos, incluindo a versão *Revised Child Anxiety and Depression Scales-Child* (RCADS-C), com os pais dos pacientes completando a versão parental (RCADS-P). Além disso, Erdoğan *et al.* (2021), assim como Hamidzadeh *et al.* (2020), utilizaram o *Beck Anxiety Inventory* (BAI) e o *Beck Depression Inventory* (BDI). Do Bú *et al.* (2022) empregou a escala *Depression Anxiety and Stress Scales* (DASS), desenvolvida pelo PhD Peter Lovibond, da University of New South Wales, na Austrália. O teste possui

capacidade de mensurar simultaneamente e distinguir a depressão, a ansiedade e o estresse. Ucuz *et al.* (2020) utilizou múltiplos instrumentos para diagnóstico clínico da ansiedade, como o *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)*, *Children's Depression Inventory (CDI)*, *Screen for Child Anxiety Related Disorders (SCARED)*, *Child Somatization Inventory (CSI-24)*, *State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAI-C)*, *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)* e o *Emotion Regulation Checklist (ERC)* (Tabela 2).

A maioria desses métodos aplicam questionários de auto-relato aos pacientes ou familiares, ou pelo clínico. Como resultado, são geradas escalas ou *score* para diagnóstico clínico de ansiedade. Como observado na presente revisão, trata-se de uma abordagem metodológica diversificada reportada nos estudos observacionais, e isso fornece uma ampla perspectiva sobre a ansiedade em pacientes com vitiligo, destacando a utilização de vários instrumentos de avaliação para medir os sintomas e o impacto psicossocial dessa condição. Ainda, isso evidencia a necessidade de padronização e validação dos métodos de avaliação de ansiedade em pacientes com vitiligo.

Tabela 2- Características gerais dos estudos incluídos na revisão para prevalência de ansiedade no vitiligo

(continua)

Referência/ País	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Método/ nº de estudos incluídos
Kussainova <i>et al.</i> 2020/República do Cazaquistão	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a prevalência de ansiedade entre pacientes com vitiligo de diferentes países e compará-la com pacientes que sofrem de eczema, psoríase e acne.	Bases de dados buscadas: Pubmed, PsycINFO e Cochrane Library. Busca até 2019. Incluídos 15 artigos transversais (nº populacional de 1.176 pessoas). Foram incluídos seis estudos do Médio Oriente, três estudos do Sul da Ásia, quatro estudos de África, um estudo da América do Sul e um estudo da Europa.
Liu <i>et al.</i> 2021/China	Revisão sistemática com meta-análise	Realizar uma meta-análise para quantificar a força da associação entre ansiedade e vitiligo e estimar a prevalência de ansiedade entre eles.	Base de dados: MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library e PsycINFO. desde o início até 20 de março de 2020. Todos os estudos elegíveis foram revisados de forma abrangente e todos os dados disponíveis foram analisados de acordo com critérios predefinidos. Vinte e um estudos observacionais (13 transversais, 7 caso-controle e um estudo de coorte), envolvendo 3.259 pacientes de 11 países (1 Alemanha, 2 Arabia Saudita, 3 China, 2 Egito, 1 Estônia, 5 Índia, 1 México, 1 Nigéria, 1 Sudão, 3 Turquia, 1 Paquistão).
Do Bú <i>et al.</i> 2022/Portugal e Brasil	Estudo transversal	Investigar a relação entre neuroticismo, estresse e ruminação na ansiedade e depressão em indivíduos com vitiligo; validar a Escala de Depressão, Ansiedade e Stress (DASS) em uma população brasileira com vitiligo e explorar as implicações dos achados do estudo em futuras pesquisas e intervenções clínicas para indivíduos com Vitiligo.	Os participantes foram convidados a completar um questionário online avaliando ruminação, traços de personalidade e estados emocionais. A análise de dados incluiu análises de variância, correlação de Pearson e regressão linear hierárquica. Os participantes completaram o questionário DASS para avaliar os níveis de depressão, ansiedade e estresse. A análise de dados incluiu análise fatorial confirmatória e avaliação da consistência interna. Ao todo foram incluídos 324 pessoas por conveniência (82,2% mulheres, maiores de 18 anos, média 32 anos com desvio-padrão de 12 anos).
Ajose <i>et al.</i> 2014/Nigéria	Estudo transversal	Determinar e comparar o sofrimento psiquiátrico no vitiligo e no albinismo usando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).	Os participantes foram 87 albinos e 102 pacientes adultos com vitiligo. A duração do estudo foi de 5 anos (2004–2009). Os mesmos receberam um teste (HADS) para estudo. A história clínica, exame e diagnóstico foram realizados pelo dermatologista. A avaliação da extensão do vitiligo foi feita por meio de uma combinação da lâmpada de Woods e da regra dos nove. O câncer no albino foi diagnosticado histologicamente. O formato de registro foi o registro clínico específico da pele que incorpora história detalhada, achados laboratoriais, representação gráfica das lesões, gravidade percebida pelos pacientes, qualidade de vida e escores psicométricos.

(conclusão)

Hamidzadeh <i>et al.</i> 2020/Irã	Estudo transversal	Avaliar a desesperança, a ansiedade, a depressão e saúde geral de pacientes com vitiligo em comparação com controles normais em uma população iraniana.	Foram examinados 100 pacientes com vitiligo e 100 controles saudáveis. Saúde geral, depressão, desesperança e ansiedade foram avaliadas com base em questionário de saúde geral. Os níveis de ansiedade, depressão e desesperança foram analisados pelo Qui-Quadrado, e o valor médio do estado geral de saúde foi avaliado pelo teste t. Os pacientes foram avaliados de acordo com esses instrumentos: Beck's Depression Inventory (BDI), Beck Hopelessness Scale (BHS), Beck Anxiety Inventory (BAI), and General Health Questionnaire (GHQ 28).
Erdoğan <i>et al.</i> 2021/Turquia	Estudo transversal	Avaliar ansiedade e depressão em pacientes pediátricos com vitiligo e alopecia areata e seus pais, comparando características demográficas e clínicas de pacientes com alopecia areata, vitiligo e controles, e avaliar a presença de eventos estressantes com base em pontuações de testes psicológicos e presença de eventos estressantes entre os grupos de alopecia areata e vitiligo.	Utilização de escalas de ansiedade e depressão adaptadas para a sociedade turca, análise estatística descritiva e testes de correlação, análise estatística descritiva, teste de correlação de Spearman, comparações de médias e testes de significância com base na utilização de testes psicológicos padronizados e análise estatística descritiva. O estudo incluiu 31 pacientes com alopecia areata e 29 pacientes com vitiligo, com idades entre sete e 17 anos, e seus pais. Foram incluídos 30 controles pareados por idade e sexo e seus pais. Os pacientes e controles completaram a versão Revised Child Anxiety and Depression Scales-Child (RCADS-C), e seus pais completaram a versão parental (RCADS-P). Os pais também preencheram o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Além disso, foi anotado o histórico de eventos estressantes de todos os casos.
Ting, Ng 2023/Malásia	Estudo transversal	Determinar a prevalência de depressão e ansiedade entre adultos com vitiligo em um hospital terciário local. Avaliar a associação da depressão e da ansiedade com as características dos pacientes.	100 pacientes com vitiligo com 18 anos ou mais (53% mulheres, média de 47 e desvio-padrão de 17 anos), entre outubro de 2021 e junho de 2022. Os instrumentos de avaliação utilizados foram Vitiligo Área Scoring Index (VASI) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Dados demográficos e características clínicas dos pacientes com vitiligo foram registrados, os pacientes eram da Malásia, China, Índia e outros.
Ucuz <i>et al.</i> 2020/Turquia	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a qualidade de vida e comorbidades psiquiátricas em pacientes pediátricos com vitiligo.	30 pacientes com idades entre 8 e 18 anos que foram diagnosticados com vitiligo e 30 controles saudáveis (HCs) pareados por idade e sexo foram incluídos no estudo. O Inventário de Depressão Infantil, a Triagem para Transtornos Relacionados à Ansiedade Infantil, Ansiedade para Crianças e a somatização Infantil foram preenchidos para pacientes e controles. O Cronograma para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar - Versão Presente e Vitalícia (K-SADS-PL) foi administrado a todos os pacientes por um psiquiatra infantil. As famílias também foram solicitadas a preencher o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida e a Lista de Verificação de Regulação Emocional para crianças.

Ambas as revisões sistemáticas (Kussainova *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021) destacaram que pacientes com vitiligo frequentemente sofrem de ansiedade. O estudo de Kussainova *et al.* (2020) incluiu 15 estudos transversais, e mostrou uma prevalência de 35,8% de ansiedade em indivíduos com vitiligo, com variações que vão de 4,8% a 60,0% (Tabela 3). Entre os 862 pacientes com vitiligo avaliados, 238 desenvolveram ansiedade, em contraste com 642 casos de ansiedade entre 2.062 pessoas sem vitiligo. Com base no estudo, a razão de chances comparativas foi de 1,13 em relação a pessoas do grupo controle. As mulheres mostraram maior risco de ansiedade em comparação com os homens, embora as razões para essa diferença ainda precisem ser melhor investigadas (Kussainova *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021).

Foi observada por Kussainova *et al.* (2020), uma heterogeneidade moderada entre os estudos (66%), justificada pelo uso de diferentes ferramentas de triagem diagnóstica de ansiedade. Os métodos de diagnóstico de ansiedade utilizados incluíram a escala HADS, as edições quarta (DSM-IV) e quinta (DSM-V) do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Questionário de Saúde Geral de 28 itens, DASS-21, *General Anxiety Disorder* (GAD-7), ES-Q, *Beck Depression Inventory* e *Illness Perception Questionnaire* (IPQ) (Tabela 2) (Kussainova *et al.*, 2020).

No estudo de Liu *et al.* (2021), foram incluídos 21 estudos, totalizando 3.259 casos para a meta-análise. A publicação dos artigos variou de 2001 a 2020, abrangendo 11 países diferentes. Os pacientes foram recrutados principalmente em clínicas dermatológicas (20 estudos) ou extraídos de um banco de dados online (um estudo). As amostras dos estudos variaram de 24 a 1.432 participantes, com informações detalhadas sobre o gênero dos participantes (Tabela 2) (Liu *et al.*, 2021).

Dos 21 estudos presentes na meta-análise de Liu *et al.* (2021), dezenove relataram a prevalência de ansiedade em pacientes com vitiligo, enquanto seis compararam pacientes com vitiligo a controles saudáveis (Tabela 2). Treze dos estudos receberam uma pontuação de qualidade de sete ou mais, indicando uma boa qualidade geral. Seis estudos de caso-controle forneceram dados comparativos sobre a prevalência de ansiedade entre pacientes com vitiligo e controles saudáveis, com uma razão de chances agrupada (OR, *Odds ratio*) de 6,14, demonstrando uma

forte associação entre ansiedade e vitiligo, sem heterogeneidade significativa ($I^2 < 30,1\%$; $P = 0,209$) (Tabela 3) (Liu *et al.*, 2021).

A prevalência agrupada de ansiedade entre pacientes com vitiligo, conforme relatado por 19 estudos, foi de 23%. Devido à heterogeneidade significativa observada ($I^2 = 95,1\%$; $P < 0,001$), foi realizada uma análise de subgrupos baseada nas ferramentas de medição utilizadas (critérios clínicos e escalas) (Tabela 3). A prevalência agrupada de transtornos de ansiedade clínica, baseada em critérios de diagnóstico clínico entre 9 estudos, foi de 12% com heterogeneidade ($I^2 = 76,3\%$; $P < 0,001$). Já a prevalência de sintomas de ansiedade baseada em escalas de triagem (10 estudos) foi de 34% com alta heterogeneidade ($I^2 = 94,7\%$; $P < 0,001$) (Tabela 3) (Liu *et al.*, 2021).

Nesta mesma revisão sistemática (Liu *et al.*, 2021), quatro estudos forneceram dados separados sobre a prevalência de ansiedade entre pacientes masculinos e femininos com vitiligo. A OR agrupada para ansiedade em pacientes do sexo feminino foi de 2,24, sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$; $P = 0,542$) (Tabela 3). Três estudos relataram valores médios e desvios padrão da ansiedade social para homens e mulheres, com resultados agrupados sugerindo que pacientes do sexo feminino eram mais suscetíveis à ansiedade social, sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$; $P = 0,654$) (Tabela 3) (Liu *et al.*, 2021).

Dos estudos observacionais incluídos na presente revisão (Tabela 3), todos relataram uma alta prevalência de pessoas com vitiligo sofrendo de ansiedade e/ou outras desordens psiquiátricas, sendo importante o manejo adequado de cada situação. Ainda, os estudos destacam a validade dos instrumentos utilizados para avaliação da ansiedade e depressão, por exemplo.

O estudo observacional de Do Bú *et al.* (2022), investigou a prevalência de estresse, ansiedade e depressão em 324 pessoas com vitiligo, utilizando a escala DASS-21, em 82,2% mulheres, com média de idade de 32,2 anos e desvio-padrão de 11,78 anos (Tabela 2). A maior parte da população com vitiligo foi classificada como “normal” em termos de estresse, ansiedade e depressão. Contudo, 13,2%, 11,0% e 11,4% dos participantes apresentaram, respectivamente, escores de estresse, ansiedade e depressão que variaram de moderado a extremamente grave. Além disso, o estudo examinou diferenças sociodemográficas entre os participantes por gênero (masculino vs. feminino), renda (baixa vs. alta), cor da pele (brancos vs. não-brancos) e duração do vitiligo (> 12 anos vs. < 12 anos), em relação aos índices

de neuroticismo, ruminação (reflexão e meditação), estresse, ansiedade e depressão (Do Bú *et al.*, 2022) (Tabela 2).

Diferenças substanciais entre os gêneros em termos de neuroticismo foram encontradas ($P = 0,006$); estresse ($P = 0,001$); ruminação (pensamento) ($P = 0,006$); ansiedade ($P = 0,002$); e depressão ($P = 0,001$), com mulheres apresentando médias maiores para todos esses construtos (Tabela 3). Diferenças significativas também foram encontradas em relação à renda para neuroticismo ($P = 0,003$); estresse ($P = 0,001$); reflexão ($P = 0,008$); ruminação ($P = 0,001$); ansiedade ($P = 0,003$); e depressão ($P = 0,001$), com indivíduos de baixa renda apresentando médias superiores àqueles com renda mais alta para todos os construtos analisados (Do Bú *et al.*, 2022) (Tabela 3).

Em relação à cor da pele dos participantes, a amostra foi dividida entre brancos e não-brancos (pretos, pardos, amarelos), mas não foram encontradas observações significativas. Quanto ao tempo com diagnóstico de vitiligo, apenas o fator ruminação apresentou diferença significativa ($P = 0,004$), com aqueles diagnosticados há menos de 12 anos apresentando maior taciturnidade em comparação com aqueles diagnosticados há mais tempo. Modelos de regressão múltipla hierárquica indicaram que gênero e neuroticismo dos participantes preveem ansiedade e depressão (Do Bú *et al.*, 2022).

Para investigar o processo psicológico que leva à ansiedade e depressão em pessoas com vitiligo, Do Bú *et al.* (2022) construiu dois modelos de mediação usando o PROCESS Macro versão 3.5 (Hayes, 2013) com 5.000 simulações. Os resultados indicaram que a relação entre neuroticismo e ansiedade foi mediada pelo estresse e pela ruminação, mas não pela reflexão (Do Bú *et al.*, 2022) (Tabela 3).

Nas análises de mediação moderada da relação entre neuroticismo e ansiedade indicaram interações significativas entre gênero e reflexão ($P = 0,023$), e entre gênero e ruminação ($P = 0,004$). As análises das interações mostraram que a relação entre neuroticismo e ansiedade foi mediada pela reflexão para mulheres, mas não para homens. A relação entre neuroticismo e ansiedade foi mediada pela ruminação para homens, mas não para mulheres (Do Bú *et al.*, 2022).

O estudo concluiu que a relação entre neuroticismo, ansiedade e depressão foi mediada pelo estresse e pela ruminação, sendo esse efeito moderado pelo gênero dos participantes. Especificamente, a reflexão nas mulheres e o estresse foram mecanismos importantes para prever sintomas de ansiedade e depressão,

enquanto a ruminação foi um preditor da sintomatologia desses distúrbios em homens com vitiligo. Portanto, o gênero dos indivíduos parece ser uma variável crucial nos processos que conectam neuroticismo à ansiedade e à depressão através das dimensões de estresse e ruminação (Do Bú *et al.*, 2022).

O estudo de Ajose *et al.* (2014) incluiu 102 pacientes com vitiligo, todos de origem africana e com pele escura. Entre os pacientes, aqueles com vitiligo eram significativamente mais velhos, apresentando uma média de idade de 35,9 anos. A prevalência de morbidade psicológica foi de 59% (60/102) no grupo com vitiligo (Tabela 2). Entre os pacientes com vitiligo, 19% (19/102) atingiram o limiar para ansiedade. A prevalência de casos de depressão foi de 8% (8/102) entre os pacientes com vitiligo (Tabela 3) (Ajose *et al.*, 2014).

No geral, a pontuação média de ansiedade para pacientes com vitiligo foi 1,39 pontos maior para as mulheres em comparação com os homens (Tabela 3). O estudo também destacou escores significativamente mais altos de depressão e ansiedade nas faixas etárias mais avançadas: aumentos médios nos escores de ansiedade de 1,79 e 2,77 para as faixas etárias de 30 a 49 anos e ≥ 50 anos em comparação com a faixa etária <30 anos, respectivamente (Ajose *et al.*, 2014) (Tabela 3).

Entre os pacientes com vitiligo, 41 (40%) apresentavam a doença há menos de 6 meses, 25 (25%) entre 6 meses a 2 anos e 36 (35%) há mais de 2 anos. Foi investigado o efeito da duração da doença nos escores de ansiedade e depressão dos pacientes com vitiligo após ajuste para idade, sexo e estado civil. Houve poucas evidências que sugerissem que a duração da doença impactasse os escores de depressão, mas escores de ansiedade significativamente mais baixos foram observados entre pacientes com vitiligo com duração da doença entre 6 meses e 2 anos, em comparação com durações inferiores a 6 meses. A redução média foi de 2,40 pontos (IC 95%: 0,81 a 3,99) (Ajose *et al.*, 2014).

A análise de regressão múltipla, comparando pacientes com vitiligo com envolvimento genital a todos aqueles sem envolvimento genital, mostrou escores significativamente mais altos de ansiedade e depressão para o primeiro grupo de pacientes. A prevalência de 59% de psicomorbidade entre a coorte do estudo de vitiligo (48% de ansiedade) destaca a forte correlação entre saúde mental e saúde física (Ajose *et al.*, 2014) (Tabela 3).

O estudo de Hamidizadeh *et al.* (2020) incluiu 100 pacientes com vitiligo e 100 controles saudáveis, dos quais 134 eram mulheres e 66 homens. A média de idade dos pacientes foi de $34,5 \pm 12,2$ anos, enquanto a do grupo controle foi de $37,3 \pm 10,2$ anos (Tabela 2). Os resultados indicaram que a desesperança, ansiedade e depressão tinham uma correlação positiva e significativa com a duração da doença. A idade apresentou uma relação negativa com desesperança, ansiedade e depressão, sendo significativamente correlacionada com os níveis de desesperança e depressão, mas não com o nível de ansiedade (Hamidizadeh *et al.*, 2020) (Tabela 2).

Ao comparar os níveis de desesperança, ansiedade e depressão entre pacientes e controles saudáveis, observou-se que os pacientes estavam significativamente mais ansiosos e desesperançados do que os controles, embora não houvesse diferença significativa nos níveis de depressão. Além disso, as mulheres com vitiligo mostraram-se significativamente mais ansiosas e desesperançadas do que os homens com a condição. Pacientes com vitiligo casados apresentaram níveis mais elevados de ansiedade e desesperança em comparação com os controles saudáveis (Hamidizadeh *et al.*, 2020).

O estudo também destacou que as pacientes do sexo feminino com envolvimento das mãos, assim como os pacientes casados com lesões no rosto, braços e mãos, estavam significativamente mais ansiosos. No entanto, não houve diferença significativa nos níveis de depressão, ansiedade e desesperança entre pacientes casados e solteiros com vitiligo (Hamidizadeh *et al.*, 2020) (Tabela 3).

A avaliação do estado geral de saúde indicou que os pacientes com vitiligo tinham uma saúde geral significativamente pior em comparação com os controles saudáveis. Mulheres com vitiligo apresentaram pior estado geral de saúde em comparação com as mulheres do grupo controle, enquanto a saúde geral dos homens com vitiligo não diferiu significativamente dos homens saudáveis. Não houve diferença significativa no estado geral de saúde entre mulheres e homens, tanto nos pacientes quanto nos controles. O estudo destaca que as mulheres com vitiligo sofrem mais intensamente da condição e são mais propensas à ansiedade e desesperança. Isso sublinha a importância de os médicos considerarem tanto os aspectos físicos quanto os psicológicos do vitiligo, especialmente nas pacientes do sexo feminino, para garantir o melhor tratamento possível (Hamidizadeh *et al.*, 2020).

No estudo conduzido por Erdoğan *et al.* (2021), foram incluídos 31 pacientes com alopecia areata (AA), 29 pacientes com vitiligo e 30 controles pareados por idade e sexo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade, sexo, número de irmãos, escolaridade dos pais e estado civil dos pais (Erdoğan *et al.*, 2021) (Tabela 3).

A presença de eventos estressantes na vida diferiu significativamente entre os grupos AA, vitiligo e controle ($P < 0,0001$). Além disso, este parâmetro foi significativamente maior no grupo com vitiligo em comparação aos grupos AA e controle ($P = 0,014$ e $P < 0,0001$, respectivamente) (Tabela 3) (Erdoğan *et al.*, 2021).

No grupo com vitiligo, houve uma correlação positiva com os escores de depressão ($P = 0,035$) e ansiedade total ($P = 0,013$) (Erdoğan *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Thing (2023), participaram 100 pacientes com vitiligo. Destes, 53% eram mulheres e 47% eram homens, com uma idade média de 47 anos (Tabela 2). A prevalência de depressão foi de 12% e de ansiedade foi de 21% entre os pacientes com vitiligo (Thing, 2023) (Tabela 3).

No estudo de coorte conduzido por Ucuz *et al.* (2020), participaram 30 crianças e adolescentes com vitiligo, bem como 30 controles saudáveis pareados por idade e sexo. A média de idade foi de 12,3 anos (variando de 8 a 17 anos) para os pacientes com vitiligo e de 13,3 anos (variando de 8 a 17 anos) para os controles (Tabela 2). Entre os pacientes com vitiligo, oito apresentavam a doença há menos de um ano e 22 há um ano ou mais. A pontuação de envolvimento da superfície corporal (BSA) foi 0 para 60% dos pacientes, 1 para 20% e 2 para 20%. As lesões estavam localizadas em áreas visíveis em 43,4% dos pacientes, em áreas não visíveis em 16,6% e em ambas as áreas em 40%. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à idade, sexo, local de residência, tipo de família, presença de doença psiquiátrica na família, escolaridade dos pais e estado civil dos pais (Ucuz *et al.*, 2020) (Tabela 2).

Conforme a avaliação do K-SADS-PL, 90% dos pacientes com vitiligo tinham pelo menos um diagnóstico psiquiátrico, comparado a 20% no grupo de controle ($P < 0,001$). Houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes e os controles nos escores de ansiedade-estado e ansiedade-traço ($P < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores de ansiedade ao se analisar a gravidade e a localização das lesões de vitiligo. Ao todo, 77% do grupo com vitiligo relatou um evento psicossocial estressante no início da doença. Não

houve diferenças estatisticamente significativas nos escores de depressão, somatização, ERC ou PedsQL. Embora não tenha havido diferença nos escores gerais de qualidade de vida (QV), 50% dos pacientes relataram que a condição causa dificuldades em sua vida social. O valor do subcampo social do PedsQL ficou próximo do nível de significância estatística ($P = 0,053$). A descoberta mais significativa do estudo foi que os transtornos de ansiedade são mais destacados do que a depressão em crianças com vitiligo (Ucuz *et al.*, 2020) (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados e conclusão dos estudos incluídos na revisão para ansiedade no vitiligo

(continua)

Referência/ País	Resultados	Conclusão
Kussainova <i>et al.</i> 2020/República do Cazaquistão	A prevalência geral de ansiedade entre pacientes com vitiligo foi de 35,8%. As taxas de ansiedade foram maiores no sexo feminino comparado ao masculino (47,32% vs 42,4%) (P = 0,03), mas a relevância clínica desta questão permanece discutível. A razão de chances agrupadas entre pacientes com e sem vitiligo não indicou significância estatística entre pacientes provenientes de diferentes continentes.	A prevalência combinada de ansiedade entre pacientes com vitiligo em todo o mundo foi comparável a outras doenças cutâneas graves. Esse achado acentua a necessidade da conscientização sobre a ansiedade no manejo de pacientes com doenças de pele.
Liu <i>et al.</i> 2021/China	Pacientes com vitiligo frequentemente apresentavam ansiedade concomitante. Seis estudos foram incluídos na meta-análise de prevalência, e a chance de ter ansiedade no vitiligo foi de 6,14 [IC 95%: 3,35–11,24], $I^2= 30,1\%$. A prevalência combinada de ansiedade em pacientes do sexo feminino foi significativamente maior do que em pacientes do sexo masculino, OR = 2,24 [IC 95%: 1,31–3,84], $I^2= 0,0\%$.	Pacientes com vitiligo apresentam alta comorbidade de ansiedade, com predominância do sexo feminino. Dermatologistas e psiquiatras devem estar atentos à presença de ansiedade, aplicar intervenções adequadas para reduzir os impactos psicológicos em tempo hábil e, assim, promover a recuperação dos pacientes com vitiligo.
Do Bú <i>et al.</i> 2022/Portugal	Níveis mais elevados de neuroticismo, estresse e ruminação estavam associados a um aumento de ansiedade e depressão em indivíduos com Vitiligo. A escala DASS demonstrou boas propriedades psicométricas e confiabilidade na mensuração de depressão, ansiedade e estresse em indivíduos com Vitiligo. Os resultados fornecem insights valiosos para profissionais de saúde considerarem fatores psicológicos no tratamento do Vitiligo, enfatizando a necessidade de abordagens de cuidado holísticas e personalizadas.	O estudo destaca a importância de considerar fatores psicológicos no manejo do vitiligo, enfatizando a necessidade de abordagens terapêuticas interdisciplinares. A escala DASS validada pode ser uma ferramenta valiosa para avaliar e monitorar o bem-estar psicológico em indivíduos com vitiligo, auxiliando em intervenções e suporte personalizados, deve-se levar em conta nas futuras pesquisas e intervenções foco na integração de suporte à saúde mental no manejo do vitiligo para melhorar o bem-estar geral dos indivíduos afetados.
Ajose <i>et al.</i> 2014/Nigéria	A prevalência de psic morbidade foi de 59% (60/102) no vitiligo comparado com 26% (23/87) nos albinos. O escore médio de ansiedade foi estimado em 2,55 menor para pacientes albinos (IC 95%: 1,47 a 3,64), após ajuste para idade, sexo e estado civil. status. Pacientes mais velhos apresentaram escores de ansiedade e depressão significativamente mais altos. As mulheres tiveram pontuações de ansiedade significativamente mais altas (mas não pontuações de depressão) em comparação com os homens. O envolvimento genital no vitiligo foi significativamente associado à ansiedade, mas não à depressão.	O africano com vitiligo sofre, em média, um sofrimento psiquiátrico significativamente maior do que o albino africano. A avaliação clínica desses pacientes seria incompleta sem a avaliação de sua psic morbidade. É necessário dar maior atenção às estratégias de prevenção do cancro nos albinos africanos.

(conclusão)

Hamidizadeh <i>et al.</i> 2020/Irã	Os resultados mostraram que os níveis de ansiedade e desesperança foram significativamente maiores em pacientes com vitiligo do que naqueles que estavam em controles saudáveis. Esta diferença significativa refere-se aos elevados níveis de ansiedade e desesperança entre as mulheres com vitiligo. Verificou-se também que os pacientes solteiros eram mais ansiosos, desesperançados e depressivos, enquanto os pacientes casados eram apenas mais ansiosos e desesperançados do que aqueles que estavam no grupo controle, respectivamente. A saúde geral dos pacientes foi significativamente pior do que nos controles saudáveis. O baixo nível de saúde geral dos pacientes foi relacionado ao pior nível de saúde geral entre as mulheres com vitiligo.	Conclui-se que as mulheres com vitiligo são mais estressadas mentalmente do que os homens com vitiligo. Tanto os pacientes solteiros quanto os casados com vitiligo sofrem de ansiedade e desesperança.
Erdoğan <i>et al.</i> 2021/Turquia	O histórico de eventos estressantes foi maior no grupo vitiligo em comparação ao grupo AA (alopecia areata), e foi maior nos grupos AA e vitiligo em comparação ao grupo controle. Os escores de ansiedade de separação, ansiedade generalizada, fobia social e transtorno depressivo maior (TDM) foram maiores no grupo AA do que nos controles de acordo com o RCADS-C. De acordo com o RCADS-P, os escores de transtorno de pânico (TP), TDM e ansiedade total foram maiores no grupo AA. Apenas os escores de DP e TDM foram maiores no grupo com vitiligo do que nos controles com base no RCADS-P. Por fim, não foi observada diferença significativa entre os três grupos em relação aos escores do BAI e do BDI dos pais.	A presença de eventos estressantes foi mais comum nos grupos de vitiligo e alopecia areata, indicando a necessidade de atenção à saúde mental desses pacientes e seus pais destacando também a importância de considerar fatores psicossociais no manejo dessas condições. A associação entre eventos estressantes, ansiedade e depressão destaca a necessidade de abordagens integradas no cuidado de pacientes com vitiligo e alopecia areata.
Ting, Ng 2023/Malásia	Dos 100 participantes, 12 (12%) e 21 (21%) apresentaram depressão e ansiedade, respectivamente. O escore médio de depressão (componente HADS-depressão) foi 3,4 (DP 3,4) e o escore médio de ansiedade (componente HADS- ansiedade) foi 4,7 (DP 3,9). Houve número significativamente maior de pacientes com escore HADS-D alterado na faixa etária de 35 a 51 anos ($p=0,029$), situação de solteiro ($P=0,001$), com vínculo empregatício ($P=0,014$) e tempo de doença <2 anos ($P=0,004$). Os pacientes do grupo divorciados/viúvos tiveram associação significativa com ansiedade ($P=0,011$).	A prevalência de depressão foi de 12%, enquanto a ansiedade foi de 21% em nossa coorte. O vitiligo tem um impacto psicossocial significativo, pelo que os médicos devem avaliar ativamente a saúde mental destes pacientes com a utilização de ferramentas de rastreio como a HADS e fornecer encaminhamentos e gestão adequados.
Ucuz <i>et al.</i> 2020/Turquia	A avaliação K-SADS-PL mostrou que 90% dos pacientes do grupo vitiligo tinham pelo menos um diagnóstico psiquiátrico, enquanto essa taxa foi de 20% nos controles saudáveis ($P <0,001$). Houve diferenças estatisticamente significativas entre vitiligo e controles saudáveis em termos de escores de ansiedade, estado e ansiedade traços ($P <0,05$).	O estudo conclui que os transtornos de ansiedade são mais proeminentes do que a depressão no vitiligo infantil. Outra descoberta importante deste estudo é que a prevalência de TDAH é significativamente maior do que a da população normal.

5.3 TRATAMENTO DA ANSIEDADE E VITILIGO

Até o presente momento, diversos medicamentos foram propostos para tratar tanto síndromes depressivas e ansiosas quanto o vitiligo, demonstrando eficácia significativa (Gonda; Dome; Neill, 2021). No entanto, essa abordagem impõe aos pacientes a necessidade de prescrições contínuas e aumenta a incidência de efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos como problemas gastrointestinais, cefaléia, ganho de peso, falta de coordenação motora e alterações no sono e no nível de energia (Di Bartolomeo *et al.*, 2023).

Entre os antidepressivos estão os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e os antidepressivos tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina (Di Bartolomeo *et al.*, 2023). Subsequentemente, surgiram os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs), como a venlafaxina, os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (NDRIs), como a bupropiona, e os inibidores da recaptação e antagonistas de serotonina (SARIs), como a trazodona (Di Bartolomeo *et al.*, 2023). Outros agentes incluem aqueles com ações noradrenérgicas e serotoninérgicas indiretas (NaSSAs), como a mirtazapina, e agentes que atuam em múltiplos alvos serotoninérgicos, como a vilazodona e a vortioxetina. Seus efeitos terapêuticos são atribuídos principalmente ao aumento das funções monoaminérgicas e à inibição seletiva da recaptação de serotonina e noradrenalina, resultando em uma maior concentração de neurotransmissores no espaço sináptico (Gonda; Dome; Neill, 2021).

A neuroinflamação é considerada uma das principais causas de transtornos mentais, como depressão maior, ansiedade e esquizofrenia (Zheng *et al.*, 2020; Na *et al.*, 2014). A inflamação inata e o desequilíbrio das citocinas Th1-Th2 podem ativar células gliais e influenciar o neurotrofismo, afetando também as concentrações de neurotransmissores (Najjar *et al.*, 2014). A neuroinflamação é caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ , produzidas por microglia, linfócitos Th1 e monócitos/macrófagos do fenótipo M1. Uma das teorias patogênicas da depressão é a hipótese da monoamina, que sugere que os sintomas depressivos são causados pela redução das concentrações de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina no sistema nervoso central (Delgado, 2000).

Recentemente, houve um ressurgimento no interesse por compostos psicodélicos, como a psilocibina e a ayahuasca, que podem ativar receptores serotoninérgicos, alterando a reatividade da amígdala e promovendo a neuroplasticidade do hipocampo. Contudo, o uso dessas substâncias está associado a diversos efeitos colaterais, o que pode levar à descontinuação do tratamento (Goldberg *et al.*, 2021). Por essas razões têm-se impulsionado a busca por substâncias mais toleráveis, como compostos naturais, que possam ajudar os pacientes a evitar terapias crônicas e melhorar a adesão ao tratamento (Davis *et al.*, 2019).

Similarmente à depressão e ansiedade, diferentes abordagens terapêuticas são utilizadas no tratamento do vitiligo, focando na repigmentação ou na redução da inflamação que causa a perda de pigmento (Di Bartolomeo *et al.*, 2023). Entretanto, essas terapias são frequentemente crônicas e prolongadas. A aplicação prolongada de corticosteróides de média a alta potência pode levar à hiperpigmentação e reduzir significativamente a inflamação, mas também pode causar atrofia cutânea.

Os inibidores de calcineurina de uso tópico como o tacrolimus e o pimecrolimus representam uma boa opção para tratar áreas visíveis, embora nem sempre sejam eficazes e apresentem baixa adesão terapêutica. Os corticosteróides tópicos são, na maioria das vezes, a primeira escolha, pois demonstraram eficácia na redução da inflamação e no estímulo à repigmentação da pele (Domaszewska-Szostek *et al.*, 2023).

Em segunda linha, encontram-se tratamentos como a fototerapia, incluindo o NB-UVB (*Narrow Band*, Faixa Estreita de Ultravioleta B) e o PUVA (Psoraleno + Radiação Ultravioleta A), além do tratamento sistêmico com esteróides. A fototerapia é uma opção vantajosa, pois estimula a repigmentação da pele por meio da exposição à luz ultravioleta. O PUVA é uma variação dessa terapia, envolvendo a administração de psoraleno antes da exposição à luz UV, promovendo um aumento na sua eficácia (Garza-Davila *et al.*, 2023; Nayak *et al.*, 2023). O tratamento sistêmico com esteróides ou até imunossupressores (como metotrexato), embora menos comum, pode ser considerado quando o quadro do vitiligo for grave (Lajevardi *et al.*, 2023).

No que diz respeito à terceira linha, há as técnicas cirúrgicas de enxerto. A transferência de melanócitos saudáveis para áreas despigmentadas da pele, conhecida como enxerto de melanócitos, é uma abordagem cirúrgica eficaz,

especialmente em pacientes com vitiligo estável e limitado, como na região facial. A despigmentação é outra técnica cirúrgica que envolve a remoção da pigmentação da pele saudável para igualá-la à pele despigmentada, porém o mesmo acaba sendo indicado apenas para casos específicos como no caso do vitiligo generalizado, vitiligo refratário e desfigurante, ou quando acomete rosto ou mãos recalcitrante altamente visível (Bergqvist; Ezzedine, 2020).

Finalmente, tratamentos de quarta linha englobam opções adicionais, como os imunomoduladores inibidores de Janus quinase (JAK), como ruxolitinib e tofacitinib, possuem um bom perfil de segurança e uma eficácia maior quando combinados com a terapia UVB de banda estreita (NB-UVB) (Di Bartolomeo *et al.*, 2023). Nesse contexto, uma citocina considerada chave no vitiligo é o INF- γ , que direciona os linfócitos T CD+8 específicos para melanócitos na pele e induz a produção de várias quimiocinas, especialmente CXCL10. Os efeitos do INF- γ são mediados pela via da Janus quinase e do transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT) (Custurone *et al.*, 2021). Além do INF- γ , outras citocinas que contribuem para a inflamação no vitiligo, como TNF- α e IL-1 β , podem ser alvo de compostos naturais, que possuem efeitos anti-inflamatórios conhecidos e também podem ajudar a controlar distúrbios mentais.

As terapias sistêmicas são principalmente empregadas em pacientes com doença inicial ou progressiva. A NB-UVB é administrada duas a três vezes por semana, geralmente por até um ano. Glicocorticóides orais, como a prednisona diária, são utilizados para estabilizar a doença progressiva com cursos curtos de duas a seis semanas. Alternativamente, a pulsoterapia pode ser útil, administrada dois dias por semana durante três meses. Por fim, a triancinolona intramuscular é administrada uma vez por semana por no máximo três semanas. Os glicocorticóides devem ser associados à fototerapia para obter repigmentação. Outros imunossupressores foram testados com resultados variados, e recentemente, medicamentos biológicos direcionados às citocinas envolvidas na patogênese do vitiligo estão sob investigação (Custurone *et al.*, 2021).

5.4 TRATAMENTO DA ANSIEDADE E VITILIGO COM BASE EM COMPOSTOS NATURAIS

O estresse oxidativo, a autoimunidade e as alterações na melanogênese são os principais mecanismos patogênicos do vitiligo, e compostos naturais podem atuar contra um ou mais desses mecanismos (Vaccaro *et al.*, 2017). A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a deficiência de enzimas antioxidantes causam um desequilíbrio no estado redox celular, resultando em danos aos melanócitos. Diversas moléculas e vias-alvo de compostos naturais estão envolvidas no combate ao estresse oxidativo, incluindo o fator nuclear eritróide relacionado ao fator 2 (Nrf2), que aumenta a atividade antioxidante dos melanócitos (Vaccaro *et al.*, 2017).

A regulação da melanogênese e da atividade da tirosinase é essencial para o tratamento do vitiligo. A produção e o transporte de melanina podem ser estimulados por várias citocinas, como o hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH) e o fator de células-tronco (SCF) (Di Bartolomeo *et al.*, 2023). Esses fatores sinalizam por meio de diferentes vias moleculares, como a fosfatidilinositol-3-quinase e a proteína quinase B (PI3K/AKT) ou a quinase p38 MAP, que aumentam a expressão do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), elevando assim a concentração do RNA de tirosinase (TYR), proteína relacionada à tirosinase 1 (TRP-1) e proteína relacionada à tirosinase 2 (TRP-2), promovendo a melanogênese em melanossomas, regulada por compostos naturais (Di Bartolomeo *et al.*, 2023).

Com base no estudo de Di Bartolomeo *et al.* (2023), que teve como objetivo olhar para os compostos naturais como possíveis suplementos para ambas as condições, abaixo estão cinco compostos estudados sendo eles:

5.4.1 Quercetina

Quercetina é um flavonoide polifenólico presente em frutas como maçãs e cranberries, em vegetais como cebolas e aspargos, e em ervas como endro, coentro e *Camellia sinensis* (chá preto). A quercetina possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e neuroprotetoras, e também pode oferecer proteção a pacientes com vitiligo (Shen *et al.*, 2021). Estudos anteriores mostraram que a quercetina pode prevenir o inchaço do retículo endoplasmático (RE) induzido pelo estresse oxidativo e pode modular a inibição da tirosinase observada em melanócitos epidérmicos humanos (Guan *et al.*, 2015). Além disso, assim como outros flavonoides, a quercetina estimula a melanogênese ao aumentar a atividade

da tirosinase intracelular e a produção de melanina em células de melanoma de maneira dependente da dose. Os flavonoides influenciam a melanogênese ativando o MITF (fator de transcrição associado à microftalmia), que regula a expressão das principais enzimas melanogênicas, como a tirosinase, dopacromo tautomerase (DCT, também conhecida como proteína 2 relacionada à tirosina, TYRP-2) e proteína 1 relacionada à tirosina (TYRP-1) (Figura 7) (Nagata *et al.*, 2004; Takekoshi; Nagata; Kitatani, 2014; Liu-Smith; Meyskens, 2016). A quercetina também pode ser útil no tratamento de transtornos psiquiátricos. Conforme demonstrado por Samad *et al.* (2018), em um estudo com camundongos ansiosos e deprimidos, a administração parenteral de quercetina regulou a neurotransmissão serotoninérgica e colinérgica, combatendo a ansiedade e a depressão, além de melhorar o desempenho da memória (Samad *et al.*, 2018). Além disso, devido à sua atividade antioxidante, a quercetina pode modular a expressão alterada de fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K), proteína quinase B (Akt), Nrf2 (fator nuclear derivado de eritróide 2) e heme oxigenase-1 (HO-1) observada em pacientes com depressão (Guan *et al.*, 2021).

5.4.2 Kaempferol

Kaempferol é um flavonóide presente em diversos vegetais, frutas, plantas e ervas, amplamente reconhecido por suas propriedades antitumorais devido à sua capacidade de inibir a proliferação de células malignas (Silva dos Santos *et al.*, 2021). Assim como a quercetina, o kaempferol pode promover a melanogênese de maneira dependente da dose (Gao *et al.*, 2019). Esses efeitos são mediados pela fosforilação das vias p38/ERK/MAPK e pela regulação negativa da sinalização PI3K/AKT (Tang *et al.*, 2021). Além de seus efeitos anticancerígenos, o kaempferol possui propriedades neuroprotetoras. Por esse motivo, tem sido investigado em diversas doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer, bem como no tratamento da depressão e da ansiedade (Guan *et al.*, 2021). Os efeitos antidepressivos do kaempferol estão associados às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, atuando em diferentes vias como AKT e β -catenina e na redução dos níveis de TNF- α e IL-1 β (Figura 7) (Gao *et al.*, 2019). A ação ansiolítica do kaempferol é respaldada por estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram uma atividade ansiolítica comparável a do diazepam. O efeito ansiolítico do kaempferol também está relacionado à regulação da concentração de

endocanabinoides, como a anandamida, que possui significativos efeitos ansiolíticos. O kaempferol inibe a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), uma enzima que cataboliza a anandamida, de maneira dependente da concentração, elevando assim os níveis de anandamida (Ahamed *et al.*, 2020).

5.4.3 Epigallocatequina-3-Galato (EGCG)

EGCG é uma catequina polifenólica encontrada principalmente no chá verde (*Camellia sinensis*). O EGCG possui propriedades anticancerígenas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-infecciosas, embora sua baixa bioatividade após administração oral limite seu uso (Zink; Traidl-Hoffmann, 2015; Chu *et al.*, 2017). Atualmente, uma pomada tópica contendo EGCG está aprovada para o tratamento de verrugas genitais externas, enquanto seu uso tópico no tratamento do vitiligo ainda está em fase de investigação (Hu *et al.*, 2021). Em um ensaio clínico randomizado recente, observou-se que o EGCG teve efeitos positivos na repigmentação de pacientes com vitiligo que utilizavam pomada de pimecrolimus (Zink; Traidl-Hoffmann, 2015; Hu *et al.*, 2021; Di Bartolomeo *et al.*, 2022). No entanto, o EGCG não parece promover diretamente a melanogênese, podendo até reduzir a síntese de melanina ao inibir o acúmulo de tirosinase. Portanto, a eficácia do EGCG em pacientes com vitiligo está mais associada às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Guan *et al.*, 2015).

O EGCG peracetilado, um derivado com maior biodisponibilidade, demonstrou efeito antioxidante em melanócitos epidérmicos humanos, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (Ning *et al.*, 2016). Além disso, a aplicação tópica de EGCG em camundongos com vitiligo induzido por monobenzona resultou na redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IFN- γ e IL-6, bem como no acúmulo perilesional de linfócitos T CD8+. A expressão reduzida de IFN- γ , por sua vez, diminui os alvos a jusante JAK2 e STAT1/3, que são particularmente importantes na patogênese do vitiligo (Zhu *et al.*, 2014). O EGCG também pode diminuir as quimiocinas induzidas por IFN- γ , como CXCL10, e a expressão dos receptores relacionados, incluindo CD11a, CXCR3 e CCR2 em linfócitos T humanos. O EGCG pode reduzir os níveis de IL-6 e seu fator de transcrição STAT3 no hipocampo, neutralizando a neuroinflamação e diminuindo comportamentos ansiosos (Figura 7) (Ning *et al.*, 2015). As propriedades ansiolíticas

do EGCG também estão associadas à modulação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e à inibição da transmissão sináptica excitatória espontânea (Vignes *et al.*, 2006).

5.4.4 Cannabidiol (CBD)

CBD é um composto não psicoativo derivado do *Cannabis sativa L.*, uma vez que o interesse pelos efeitos neuroprotetores do CBD tem crescido, um estudo em modelos animais e humanos mostraram resultados promissores no uso do CBD para tratar depressão, ansiedade e transtornos psicóticos, como a esquizofrenia (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). Embora o CBD tenha sido utilizado em diversas doenças dermatológicas, ainda faltam evidências sobre sua eficácia no tratamento do vitiligo.

Os dados obtidos de outros modelos experimentais sugerem que o CBD pode oferecer proteção contra o estresse oxidativo, prevenindo a formação de radicais livres e ativando a via Nrf2, o que aumenta a transcrição de enzimas antioxidantes (Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2019). Além disso, o CBD possui significativos efeitos anti-inflamatórios, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e inibindo a proliferação de linfócitos T (Figura 7). No entanto, a relação entre a melanogênese e o papel dos canabinoides não é completamente clara: a ativação do receptor canabinoide-1 (CB-1) pode induzir respostas variadas na melanogênese, tanto inibindo quanto promovendo este processo. O CBD pode ser uma terapia adjuvante potencial para o vitiligo devido aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, embora seu impacto sobre a melanogênese ainda precise ser totalmente elucidado (Magina *et al.*, 2011; Hwang *et al.*, 2017).

5.4.5 Glicirrizina

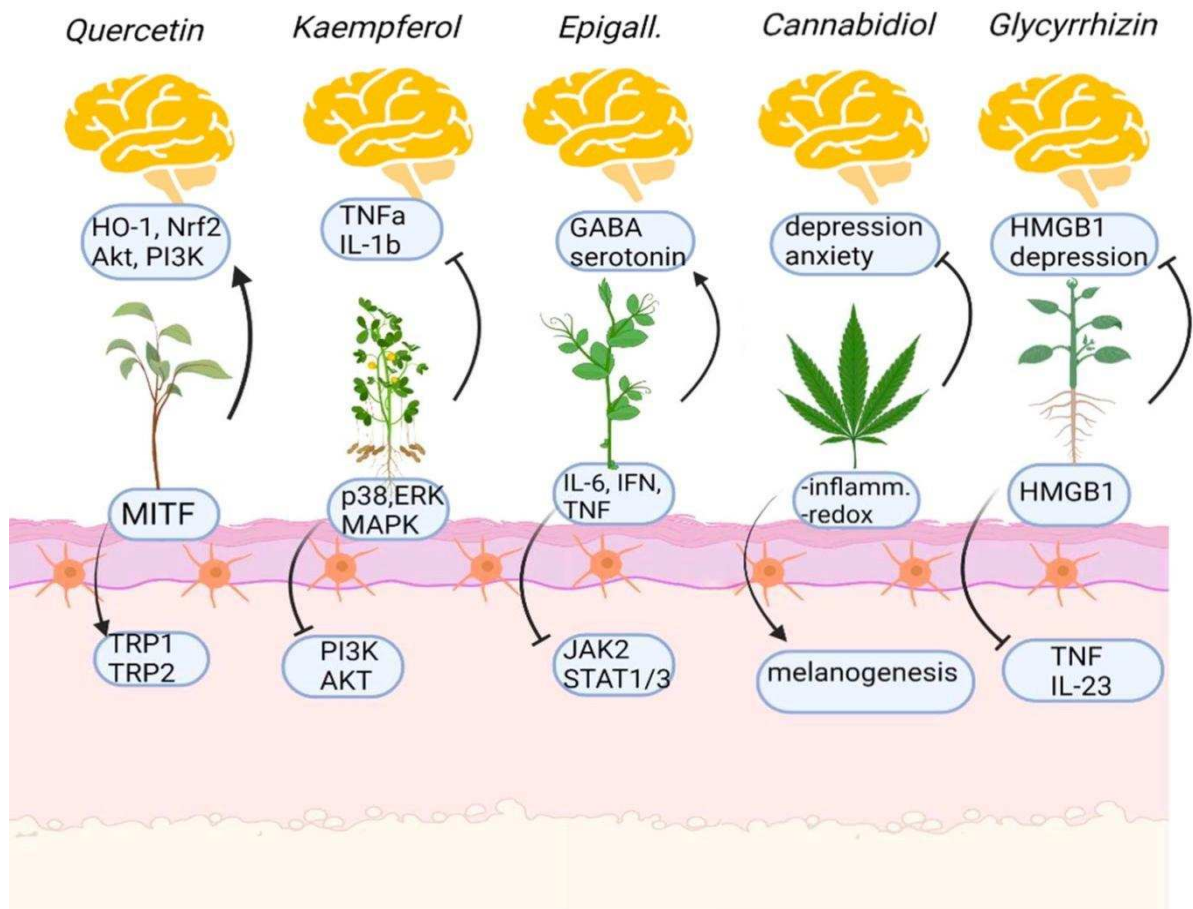
A glicirrizina é um glicosídeo saponina triterpenóide extraído do alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), composto por ácido glicirretínico (GA) e dois ácidos glicurônicos (Jung *et al.*, 2001). Esse composto possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antivirais (Vaccaro *et al.*, 2014). Os efeitos anti-inflamatórios da glicirrizina estão associados à sua capacidade de inibir o gene BOX-1 do grupo de

alta mobilidade (HMGB1), que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-23, além disso, a glicirrizina protege os melanócitos do estresse oxidativo ao induzir a translocação nuclear de Nrf2 em melanócitos humanos, resultando na expressão da heme oxigenase-1 (HO-1), uma enzima antioxidante responsável pela degradação do heme (Figura 7) (Mou *et al.*, 2019). A glicirrizina também estimula a melanogênese, aumentando os níveis de mRNA da tirosinase, a expressão de TRP-2 e o conteúdo de melanina de maneira dose-dependente (Jung *et al.*, 2001). Estudos de Lee *et al.* demonstraram que a glicirrizina pode estimular a melanogênese através da ativação da sinalização de AMPc (Lee *et al.*, 2005).

A administração oral da glicirrizina, combinada com irradiação UVB, resultou na repigmentação das lesões em 87,5% dos pacientes, sem surgimento de novas lesões em casos de vitiligo previamente ativo (Mou *et al.*, 2016). Adicionalmente, a glicirrizina pode regular a concentração de neurotransmissores na amígdala de camundongos, normalizando as flutuações do ritmo circadiano da serotonina. Este efeito sugere um potencial interessante da glicirrizina para o tratamento de distúrbios relacionados à ansiedade e ao estresse (Lai *et al.*, 2019)

Embora os compostos naturais representem uma opção promissora para o tratamento concomitante do vitiligo e da ansiedade, poucos ensaios clínicos randomizados foram conduzidos para avaliar o uso de compostos naturais em pacientes com vitiligo. A maioria das investigações concentra-se em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de analisar os efeitos desses compostos na melanogênese, na autoimunidade e na saúde mental. Esses achados sugerem a necessidade de futuros ensaios clínicos para explorar mais detalhadamente o potencial terapêutico desses compostos, visando sua possível aplicação na prática clínica para pacientes com vitiligo e distúrbios mentais (Di Bartolomeo *et al.*, 2023).

Figura 7 - Os efeitos dos compostos naturais na pele e no cérebro



Fonte: Adaptado de Di Bartolomeo *et al.* (2023). "Mecanismo de ação dos compostos naturais na pele (abaixo, melanócitos) e nas questões de saúde mental (acima). As setas indicam ativação, as paradas indicam inibição".

6 CONCLUSÃO

Este estudo revela uma prevalência significativa de ansiedade entre pacientes com vitiligo em diferentes países, destacando a necessidade de utilizar instrumentos padronizados e validados para avaliar essa condição. A associação entre vitiligo e ansiedade destaca a importância de abordagens de tratamento integradas, que incluem tanto aspectos dermatológicos quanto psicológicos da doença. Além disso, compostos naturais emergem como opções promissoras para o manejo dessas comorbidades devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e reguladores do humor, demonstrados em outras doenças de pele. No entanto, a eficácia e a segurança desses compostos requerem supervisão profissional e mais estudos clínicos randomizados. A interação de fatores genéticos, estresse oxidativo e psicológico na patogênese do vitiligo, junto ao alto risco de transtornos psiquiátricos, enfatiza a necessidade de estratégias terapêuticas mais abrangentes e eficazes para o manejo de vitiligo e suas comorbidades psiquiátricas.

REFERÊNCIAS

ABDI, P. *et al.* Non-invasive skin measurement methods and diagnostics for vitiligo: a systematic review. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 27 jul. 2023.

AHMAD, H. *et al.* Kaempferol Facilitated Extinction Learning in Contextual Fear Conditioned Rats via Inhibition of Fatty-Acid Amide Hydrolase. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4683, 14 out. 2020.

AHMET GURPINAR *et al.* **Association of serum cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels with psychological stress in patients with vitiligo.** Disponível em: <<https://doi.org/10.3906%2Fsag-1812-84>>. Acesso em: 17 jun. 2024.

AJOSE, F. O. A. *et al.* Quantification and comparison of psychiatric distress in African patients with albinism and vitiligo: a 5-year prospective study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 7, p. 925–932, 23 jul. 2013.

AL ABOUD, M. *et al.* “Wood's Light”. StatPearls, **StatPearls Publishing**, 2 Set. 2022.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 21, 25 dez. 2019.

BERGQVIST, C.; EZZEDINE, K. Vitiligo: A Review. **Dermatology**, v. 236, n. 6, p. 1–22, 10 mar. 2020.

BUOLI, M. *et al.* New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 2, p. 175–184, 3 jan. 2013.

CESAR SILVA DE CASTRO, C.; MIOT, H. A. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 31, n. 3, p. 448–450, 25 jan. 2018.

CHANG, W.-L.; KO, C.-H. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. v. 12, n. 6, p. 936–936, 19 mar. 2023.

CHU, C. *et al.* Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. **BioMed Research International**, v. 2017, n. 1, p. 1–9, 2017.

CHUWA, A. *et al.* Kaempferol, a natural dietary flavonoid, suppresses 17 β -estradiol-induced survivin expression and causes apoptotic cell death in endometrial cancer. **Oncology Letters**, 21 ago. 2018.

CUSTURONE, P. *et al.* Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11429, 22 out. 2021.

DAVIS, A. K. *et al.* 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 45, n. 2, p. 161–169, mar. 2019.

DELGADO, P. L. Depression: The Case for a Monoamine Deficiency. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 61, n. suppl 6, p. 4165, 31 mar. 2000.

DI BARTOLOMEO, L. *et al.* Papillomavirus skin infections and children: An overview on cutaneous and anogenital warts treatment. **Journal Of Biological Regulators & Homeostatic Agents**, v. 36, n. 1, p. 191–195, 2022.

DI BARTOLOMEO, L. *et al.* Vitiligo and Mental Health: Natural Compounds' Usefulness. **Antioxidants**, v. 12, n. 1, p. 176, 11 jan. 2023.

DO BÚ, E. A. *et al.* Neuroticism, stress, and rumination in anxiety and depression of people with Vitiligo: An explanatory model. **Acta Psychologica**, v. 227, p. 103613, jul. 2022.

EZZEDINE, K. *et al.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 25, n. 3, p. E1–E13, 17 abr. 2012.

GANDHI, K. *et al.* Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States. **JAMA**

Dermatology, v. 158, n. 1, p. 43–50, 1 jan. 2022.

GANJU, P. *et al.* Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 13 jan. 2016.

GAO, W. *et al.* Antidepressive effects of kaempferol mediated by reduction of oxidative stress, proinflammatory cytokines and up-regulation of AKT/ β -catenin cascade. **Metabolic Brain Disease**, v. 34, n. 2, p. 485–494, 14 fev. 2019.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. *et al.* Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, 19 nov. 2020.

GARZA-DAVILA, V. F. *et al.* Combination of NB-UVB phototherapy and oral vitamin D supplementation in patients with generalized vitiligo: A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. **JEADV. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology/Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. 12, 28 jul. 2023.

GOLDBERG, S. B. *et al.* The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 284, n. 284, p. 112749, fev. 2020.

GONDA, X. *et al.* Novel antidepressant drugs: Beyond monoamine targets. **CNS Spectrums**, v. 28, n. 1, p. 1–10, 30 set. 2021.

GROSSMANN, M. C.; HAIDARI, W.; FELDMAN, S. R. A Review on the Use of Topical Ruxolitinib for the Treatment of Vitiligo. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 22, n. 7, p. 664–667, 1 jul. 2023.

GUAN, C. *et al.* Quercetin attenuates the effects of H₂O₂ on endoplasmic reticulum morphology and tyrosinase export from the endoplasmic reticulum in melanocytes. **Molecular Medicine Reports**, v. 11, n. 6, p. 4285–4290, 22 jan. 2015.

GUAN, Y. *et al.* Quercetin reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior in vivo by involving nuclear factor-E2-related factor 2. **Brain Research**, v. 1772, p. 147661, dez. 2021.

HAMIDIZADEH, N. *et al.* Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with Vitiligo on an Iranian population. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, n. 1, 3 fev. 2020.

HLAČA, N. *et al.* Current Concepts of Vitiligo Immunopathogenesis. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1639, 8 jul. 2022.

HU, W. *et al.* Topical epigallocatechin-3-gallate in the treatment of vitiligo. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 62, n. 3, p. e404–e407, 1 ago. 2021.

HWANG, Y. S. *et al.* Cannabidiol upregulates melanogenesis through CB1 dependent pathway by activating p38 MAPK and p42/44 MAPK. **Chemico-Biological Interactions**, v. 273, p. 107–114, 1 ago. 2017.

JIN, Y. *et al.* Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. **Nature genetics**, v. 48, n. 11, p. 1418–1424, 1 nov. 2016.

JUNG, G.-D. *et al.* Stimulation of melanogenesis by glycyrrhizin in B16 melanoma cells. **Experimental and Molecular Medicine/Experimental and molecular medicine**, v. 33, n. 3, p. 131–135, 1 set. 2001.

KHADEEJEH AL-SMADI *et al.* Using a Topical Formulation of Vitamin D for the Treatment of Vitiligo: A Systematic Review. **Cells**, v. 12, n. 19, p. 2387–2387, 30 set. 2023.

KUSSAINOVA, A. *et al.* Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0241445, 10 nov. 2020.

LAI, S. *et al.* Glycyrrhizin treatment ameliorates post-traumatic stress disorder-like behaviours and restores circadian oscillation of intracranial serotonin. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 47, n. 1, p. 95–101, 7 out. 2019.

LAJEVARDI, V.; HOSSEINI, Z. S. S.; HEIDARI, S. Efficacy of using oral methotrexate with phototherapy in the treatment of vitiligo in comparison with single phototherapy treatment: A double-blinded randomized controlled trial. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 39, n. 6, p. 657–662, 1 nov. 2023.

LEE, J. *et al.* Glycyrrhizin Induces Melanogenesis by Elevating a cAMP Level in B16 Melanoma Cells. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 124, n. 2, p. 405–411, fev. 2005.

LIU, J. *et al.* Meta-Analytic Review of High Anxiety Comorbidity among Patients with Vitiligo. **BioMed Research International**, v. 2021, n. 1, p. 1–12, 17 maio 2021.

LIU-SMITH, F.; MEYSKENS, F. L. Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 6, p. 1264–1274, 21 mar. 2016.

MAGINA, S. *et al.* Inhibition of basal and ultraviolet B-induced melanogenesis by cannabinoid CB1 receptors: a keratinocyte-dependent effect. **Archives of dermatological research**, v. 303, n. 3, p. 201–210, 5 fev. 2011.

MAO, R.; YU, Q.; LI, J. The causal relationship between gut microbiota and inflammatory dermatoses: a Mendelian randomization study. **Frontiers in Immunology**, v. 14, n. 14, 27 set. 2023.

MARCHIORO, H. Z. *et al.* Update on the pathogenesis of vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 4, p. 478–490, jul. 2022.

MIOT, H. A. *et al.* JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 98, n. 5, p. 656–677, 2023.

MOU, K. *et al.* Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 8, 1 jan. 2016.

MOU, K. *et al.* Glycyrrhizin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative damage via the Nrf2-dependent induction of HO-1. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 44, p. 253–261, 16 maio 2019.

NAGATA, H. *et al.* Quercetin Enhances Melanogenesis By Increasing the Activity and Synthesis of Tyrosinase in Human Melanoma Cells and in Normal Human Melanocytes. **Pigment Cell Research**, v. 17, n. 1, p. 66–73, 9 jan. 2004.

NING, W. *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Suppresses the Trafficking of

Lymphocytes to Epidermal Melanocytes *via* Inhibition of JAK2: Its Implication for Vitiligo Treatment. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 38, n. 11, p. 1700–1706, 1 jan. 2015.

NING, W. *et al.* Potent effects of peracetylated (-)-epigallocatechin-3-gallate against hydrogen peroxide-induced damage in human epidermal melanocytes via attenuation of oxidative stress and apoptosis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 41, n. 6, p. 616–624, 24 jun. 2016.

NUTT, D. *et al.* Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. **European Neuropsychopharmacology**, v. 16, p. S109–S118, jul. 2006.

PICARDO, M. *et al.* Vitiligo. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 1–16, 4 jun. 2015.

REICHERT FARIA, A. *et al.* Vitiligo - Part 2 - classification, histopathology and treatment. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 784–790, 2014.

ROBERGE, P. *et al.* Generalized anxiety disorder in primary care: mental health services use and treatment adequacy. **BMC Family Practice**, v. 16, n. 1, 22 out. 2015.

SAMAD, N. *et al.* Quercetin Protects Against Stress-Induced Anxiety- and Depression-Like Behavior and Improves Memory in Male Mice. **Physiological Research**, p. 795–808, 25 out. 2018.

SAMPOGNA, F. *et al.* Identification of categories at risk for high quality of life impairment in patients with vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 2, p. 351–359, 1 ago. 2008.

SAVAŞ ERDOĞAN, S.; FALAY GÜR, T.; DOĞAN, B. Anxiety and depression in pediatric patients with vitiligo and alopecia areata and their parents: A cross-sectional controlled study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 7, p. 2232–2239, 3 nov. 2020.

SHEN, P. *et al.* Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 689044, 23 jun. 2021.

SILVA DE CASTRO, C. C. *et al.* A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population. **Journal of Dermatological Science**, v. 65, n. 1, p. 63–67, jan. 2012.

SILVA DOS SANTOS, J. *et al.* The Pharmacological Action of Kaempferol in Central Nervous System Diseases: A Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 13 jan. 2021.

SIMONS, R. E.; ZEVY, D. L.; JAFFERANY, M. Psychodermatology of vitiligo: Psychological impact and consequences. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 3, 4 maio 2020.

SPRITZ, R. A.; ANDERSEN, G. H. L. Genetics of Vitiligo. **Dermatologic Clinics**, v. 35, n. 2, p. 245–255, abr. 2017.

TAKEKOSHI, S.; NAGATA, H.; KITATANI, K. Flavonoids enhance melanogenesis in human melanoma cells. **The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**, v. 39, n. 3, p. 116–121, 20 set. 2014.

TANG, H. *et al.* Kaempferol, the melanogenic component of *Sanguisorba officinalis*, enhances dendricity and melanosome maturation/transport in melanocytes. **Journal of pharmacological sciences**, v. 147, n. 4, p. 348–357, 1 dez. 2021.

TEULINGS, H.-E. *et al.* The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 27, n. 6, p. 1086–1096, 1 nov. 2014.

TING, Y. L.; NG, T. G. . Prevalence of depression and anxiety among adults with vitiligo in a Malaysian tertiary hospital. **The Medical Journal of Malaysia**, v. 78, n.6, p. 696–704, 03 set. 2023.

UCUZ, I. *et al.* Quality of life, emotion dysregulation, attention deficit and psychiatric comorbidity in children and adolescents with vitiligo. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 46, n. 3, p. 510–515, 19 maio 2020.

VACCARO, M. *et al.* Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. **International Journal of Dermatology**, v.

54, n. 6, p. 672–674, 27 nov. 2014.

VIGNES, M. *et al.* Anxiolytic properties of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin gallate (EGCG). **Brain Research**, v. 1110, n. 1, p. 102–115, set. 2006.

WITTCHEN, H.-U.; JACOBI, F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. **European Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 4, p. 357–376, ago. 2005.

ZHU, Y. *et al.* The therapeutic effects of EGCG on vitiligo. **Fitoterapia**, v. 99, p. 243–251, 1 dez. 2014.

ZINK, A.; TRAILD-HOFFMANN, C. Green tea in dermatology - myths and facts. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 13, n. 8, p. 768–775, 14 Jul. 2015.