

# INFLUÊNCIA DO ESTRESSE PSICOLÓGICO NO SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DO VITILIGO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON THE ONSET AND PROGRESSION OF VITILIGO: A LITERATURE REVIEW

INFLUENCIA DEL ESTRÉS PSICOLÓGICO EN LA APARICIÓN Y PEOR DEL VITILIGO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Laura Carmona Figueiredo\*, Beatriz e Silva Albani\*, Carolina Santos Rodrigues\*, Adriana Balbina Paoliello\*\*

## Resumo

**Introdução:** O vitiligo é uma doença despigmentadora crônica, caracterizada por destruição seletiva de melanócitos mediante variados mecanismos. Essa condição pode gerar grande impacto psicológico em seus portadores, devido à sua manifestação clínica cutânea. Contudo, a pele também parece responder ao estresse psicológico e *status* mental dos pacientes, podendo influenciar no curso da doença. Assim, essa relação não é unidirecional. **Objetivo:** Sintetizar os principais achados descritos na literatura quanto ao papel do estresse psicológico no surgimento e no agravamento do vitiligo. **Método:** Estudo de revisão de literatura, com base em material publicado entre 2016 e 2022, levantados das plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** Foram evidenciados altos níveis de estresse percebido e de depressão em pacientes com vitiligo. Estes apresentaram alterações relevantes em mediadores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sistema reativo ao estresse psicológico. A resposta hormonal a eventos estressantes pode desencadear uma resposta imunológica e inflamatória anormal por intermédio do estresse oxidativo. Houve associação positiva entre eventos estressores e o surgimento da doença. Isto e o padrão bifásico do diagnóstico sugerem o envolvimento de diferentes mecanismos etiopatológicos em crianças e adultos. **Conclusão:** O estresse psicológico possui potencial de desencadear e exacerbar o vitiligo mediante alterações neuroendócrinas, em especial no eixo HPA. O tema é relevante e mais pesquisas devem ser realizadas, pois a literatura é escassa, a fim de melhor elucidar tais mecanismos.

**Palavras-chave:** Vitiligo. Dermatopatias. Estresse psicológico. Psiconeuroimunologia.

## Abstract

**Introduction:** Vitiligo is a chronic depigmenting disease, characterized by selective destruction of melanocytes through various mechanisms. This condition can generate great psychological impact on its carriers, due to its cutaneous clinical manifestation. However, the skin also seems to respond to the psychological stress and mental status of patients, and may influence the course of the disease. Thus, this relationship is not unidirectional. **Objective:** Synthesize the main findings described in the literature regarding the role of psychological stress in the emergence and worsening of vitiligo. **Method:** Literature review study, based on material published between 2016 and 2022, surveyed from the PubMed and Virtual Health Library (VHL) platforms. **Results:** High levels of perceived stress and depression were evidenced in patients with vitiligo. They presented relevant alterations in mediators of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), a reactive system to psychological stress. The hormonal response to stressful events can trigger an abnormal immune and inflammatory response through oxidative stress. There was a positive association between stressful events and the onset of the disease. This and the biphasic pattern of diagnosis suggest the involvement of different etiopathological mechanisms in children and adults. **Conclusion:** Psychological stress has the potential to trigger and exacerbate vitiligo through neuroendocrine changes, especially in the HPA axis. The topic is relevant and more research should be carried out, as the literature is scarce, in order to better elucidate such mechanisms.

**Keywords:** Vitiligo. Skin diseases. Psychological stress. Psychoneuroimmunology.

## Resumen

**Introducción:** El vitiligo es una enfermedad despigmentante crónica, caracterizada por la destrucción selectiva de los melanocitos a través de diversos mecanismos. Esta condición puede tener un gran impacto psicológico en quienes la padecen, debido a su manifestación clínica cutánea. Sin embargo, la piel también parece responder al estrés psicológico y al estado mental de los pacientes, lo que puede influir en el curso de la enfermedad. Por tanto, esta relación no es unidireccional. **Objetivo:** Sintetizar los principales hallazgos descritos en la literatura sobre el papel del estrés psicológico en la aparición y empeoramiento del vitiligo. **Método:** Estudio de revisión de la literatura, a partir de material publicado entre 2016 y 2022, recopilado de las plataformas PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). **Resultados:** Se evidenciaron altos niveles de estrés percibido y depresión en pacientes con vitiligo. Estos mostraron cambios relevantes en los mediadores del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), un sistema reactivo al estrés psicológico. La respuesta hormonal a eventos estresantes puede desencadenar una respuesta inmune e inflamatoria anormal a través del estrés

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Pós-doutorado em Imunologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Contato: adrianabalbina1603@gmail.com

oxidativo. Hubo una asociación positiva entre los eventos estresantes y la aparición de la enfermedad. Esto y el patrón bifásico de diagnóstico sugieren la implicación de diferentes mecanismos etiopatológicos en niños y adultos. Conclusión: El estrés psicológico tiene el potencial de desencadenar y exacerbar el vitiligo a través de cambios neuroendocrinos, especialmente en el eje HPA. El tema es relevante y se deberían realizar más investigaciones, ya que la literatura es escasa, para poder dilucidar mejor dichos mecanismos.

**Palabras clave:** Vitiligo. Dermatopatías. Estrés psicológico. Psiconeuroinmunología.

## INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença dermatológica crônica marcada pela despigmentação da pele em função da destruição seletiva de melanócitos. Suas lesões características são máculas não escamosas, hipopigmentadas, com margens bem definidas, geralmente em áreas fotoexpostas<sup>1</sup>. A classificação mais recente divide o vitiligo em três principais formas: 1) não segmentar ou bilateral; 2) segmentar ou unilateral; e 3) mista<sup>2</sup>. Entre elas, a forma não segmentar é a mais comum, e é marcada por manchas branco-leitosas bilaterais simétricas, com distribuição acrofacial – isto é, envolvendo mãos e pés, e ao redor de orifícios faciais – ou espalhadas por todo o corpo<sup>3</sup>. O diagnóstico da doença é ancorado na perda progressiva de pigmentação em pele, pelos, cabelos e até mesmo mucosas. Em casos ambíguos, o exame histopatológico pode auxiliar, sendo achados típicos do vitiligo: ausência ou escassez de melanócitos e presença de infiltrado inflamatório mononuclear<sup>4</sup>.

Entre as doenças que cursam com despigmentação cutânea, o vitiligo é a mais comum, com uma prevalência estimada de 0,5-2% na população mundial, incluindo adultos e crianças<sup>5</sup>. Manifesta-se igualmente em indivíduos de ambos os sexos, em todas as idades, sem clara predileção por um grupo étnico específico<sup>4,5</sup>, embora estudos sugiram grande disparidade entre regiões geográficas<sup>6,7</sup>. Contudo, é difícil precisar a verdadeira incidência do vitiligo, pois muitos pacientes nunca procuram tratamento médico especializado<sup>8</sup>. Trata-se de uma condição estigmatizada, cujo aparecimento é capaz de gerar diferentes repercussões conforme o contexto sociocultural<sup>8,9</sup>. De fato, o impacto psicológico do vitiligo é comparável ao de outros distúrbios dermatológicos, como a psoríase e a dermatite atópica<sup>10</sup>.

Quanto à etiopatogênese, o vitiligo é multifatorial e envolve múltiplos mecanismos de destruição de melanócitos. Em síntese, acredita-se que a doença se desenvolve em indivíduos com susceptibilidade genética, imunológica, metabólica e ambiental, culminando na formação de mediadores imunológicos e inflamatórios e radicais livres, mediadores de lesão<sup>1,3,11,12</sup>. Entre as principais hipóteses causais, a teoria autoimune, ou inflamatória, é a mais aceita<sup>13</sup>. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) mostram a relação da doença com genes que codificam proteínas reguladoras da imunidade inata e adaptativa<sup>14-16</sup>. Além disso, há evidência de associação clínica entre o vitiligo e outras doenças autoimunes, como dermatite atópica, psoríase, diabetes *mellitus*, anemia perniciosa, doença de Addison e alguns distúrbios da tireoide<sup>17,18</sup>. Por sua vez, o estresse oxidativo também parece exercer importante papel na fisiopatologia da doença, haja vista o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) e peróxido de hidrogênio na pele de pacientes com vitiligo<sup>19-21</sup>.

Sabe-se que estímulos internos e externos, como estresse físico e psicológico, induzem a produção de EROs. Logo, é provável que fatores ambientais contribuam para iniciar ou exacerbar as manifestações clínicas do vitiligo<sup>13,22</sup>. Em se tratando do estresse físico, são fatores predisponentes: exposição aos raios ultravioleta (UV), traumas mecânicos, lesões químicas e fricção ou pressão crônica (fenômeno de Koebner)<sup>13</sup>. Ademais, a pele responde ao estresse psicológico e ao status mental dos pacientes. Sabe-se que a resposta imunológica e inflamatória pode ser exacerbada por fatores psicológicos e comorbidades psiquiátricas, como a depressão<sup>23</sup>. Estudos sugerem, ainda, que o estresse psicológico pode alterar os níveis de hormônios neuroendócrinos e neuropeptídeos específicos importantes para o desenvolvimento do vitiligo<sup>24-26</sup>. Assim, não é incomum que eventos altamente

estressantes antecedam o surgimento da doença<sup>27,28</sup>.

Portanto, sendo o vitiligo uma condição dermatológica crônica de importante impacto psicossocial<sup>29,30</sup>, e partindo da premissa de que o estresse psicológico constitui um elo em uma cadeia de processos endócrinos, imunológicos e neuronais<sup>31</sup>, é importante investigar mais profundamente o papel do estresse psicológico no curso do vitiligo.

## OBJETIVO

Sintetizar os principais achados descritos na literatura quanto ao papel do estresse psicológico no surgimento e no agravamento do vitiligo.

## MÉTODO

Consiste no levantamento de artigos científicos nacionais e internacionais por meio da base de dados PubMed e da plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a qual permite busca simultânea em bases como a própria MEDLINE, LILACS, IBECs e outras. Nesse processo, foram escolhidas as palavras-chave de pesquisa "vitiligo" e "estresse psicológico", bem como seus correspondentes em inglês. Finalizadas as pesquisas em cada base, referências duplicadas foram excluídas.

Foram incluídos neste estudo artigos pertinentes ao tema, publicados em português ou em inglês, no período de 2016 a 2022 e disponíveis na íntegra. Por extensão, foram excluídos artigos não correspondentes ao objetivo do estudo, publicados em idiomas que não português ou inglês, em período anterior ao definido e/ou indisponíveis para leitura na íntegra. A seleção resultou em 10 publicações, e foi intermediada pela plataforma Rayyan, sendo consenso entre três colaboradores e revisada por dois orientadores. Além disso, durante a escrita do presente artigo, outras bibliografias foram utilizadas conforme a demanda dos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, é preciso destacar a escassez de trabalhos voltados à correlação entre as palavras-chave da pesquisa – "estresse psicológico" e "vitiligo". Em um período de 6 anos, nos idiomas desejados, a busca resultou em apenas 42 artigos na plataforma

PubMed e 12 na BVS, sendo que, excluídas as duplicatas, restaram 43 publicações. De forma geral, durante as buscas, foi possível notar, ainda, que há mais estudos buscando atribuir o estresse psicológico ao curso da doença do que o contrário. Isso nos mostra a quão intrincada é essa relação.

A pele é o órgão mais visível do corpo humano e, como tal, possui papel determinante na aparência de uma pessoa; assim, é natural que exerça grande influência sobre o bem-estar psicossocial<sup>32</sup>. Dessa forma, apesar de não ameaçar diretamente o bem-estar físico de seus portadores, a despigmentação característica, sua duração e visibilidade, e a área de superfície corporal comprometida impactam negativamente a qualidade de vida dos mesmos<sup>33-37</sup>. O estresse percebido também se mostrou aumentado nesta população, e é favorecido por fatores como: preconceito e discriminação pela sociedade, isolamento social, sofrimento psicológico, menor suporte social percebido, baixa autoestima e comorbidades psiquiátricas<sup>34</sup>. De fato, há uma alta prevalência de distúrbios psiquiátricos entre os pacientes com vitiligo<sup>38</sup>, sendo a depressão o mais proeminente<sup>39,40</sup>. Cabe salientar, porém, que outras variáveis – como traços de personalidade e gênero – também interferem na sobrecarga emocional e na forma de lidar com a doença<sup>33</sup>.

Contudo, a relação entre estresse psicológico e vitiligo não é unidirecional; assim, o próprio estresse pode funcionar como um "gatilho" para a doença. Nesse sentido, Silverberg e Silverberg<sup>28</sup>, realizaram a aplicação de um questionário para uma amostra de 1.541 adultos portadores de vitiligo, a fim de avaliar o impacto de eventos estressores prévios. Os resultados mostraram que 56,6% dos participantes vivenciaram a morte de um ente querido ou outro evento de vida estressante – em especial problemas financeiros ou estresse no trabalho, problemas familiares e término de um relacionamento de longa data – nos dois anos que antecederam o surgimento da doença<sup>28</sup>. Um outro estudo que obteve resultados semelhantes evidenciou, ainda, maior susceptibilidade à influência do estresse em indivíduos do gênero feminino, com histórico de vitiligo na família e/ou antecedente pessoal de atopia<sup>41</sup>. Além disso, a depressão maior foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de vitiligo<sup>42</sup> e outros distúrbios de

natureza autoimune<sup>43,44</sup>, reforçando a noção de vínculo entre a saúde da mente e do corpo.

Nesse ponto, convém destacar que tanto a pele quanto o cérebro têm origem a partir da mesma estrutura embrionária ectodérmica e, como tal, são regulados por vários hormônios e neurotransmissores comuns<sup>45</sup>. Essa relação é um dos pilares da psicodermatologia, área de interface entre dermatologia, psicologia e psiquiatria<sup>42</sup>. Dois sistemas neuroendócrinos são especialmente responsivos ao estresse psicológico: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema simpático adrenomedular (SAM)<sup>23</sup>. No contexto do vitiligo, o primeiro deles é de especial interesse. Estudos evidenciaram aumento da expressão do hormônio liberador de corticotrofina e de seu receptor 1 (CRHR-1), em associação direta com o estresse psicológico, na pele lesionada e não lesionada de pacientes com vitiligo<sup>25,26</sup>. Outro trabalho relata a diminuição do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) em relação ao cortisol, hormônio que se eleva durante o estresse, nos portadores da doença, os quais apresentaram maior nível de estresse percebido<sup>24</sup>. Tais alterações serão melhor descritas a seguir.

Com a exposição a eventos estressantes, o eixo HPA é ativado, promovendo síntese e liberação de CRH tanto no hipotálamo quanto na pele. O CRH aumenta a expressão gênica da pró-opiomelanocortina (POMC), precursora do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do hormônio alfa estimulador de melanócitos ( $\alpha$ -MSH) na hipófise, na pele e em outros órgãos. Estes dois últimos compostos (ACTH e  $\alpha$ -MSH) atuam na regulação da melanogênese a partir da interação com o receptor de melanocortina 1 (MC1). O ACTH também estimula a síntese e a liberação de hormônios esteroides, como cortisol e DHEAS, e de glicocorticoides no córtex da adrenal, produzindo um *feedback* negativo sobre o eixo HPA. Dessa maneira, em situações de estresse crônico, pode haver supressão de elementos cutâneos do eixo por glicocorticoides, reduzindo a melanogênese<sup>31,46,47</sup>. Nessa perspectiva, o aumento da expressão de CRH e CRHR-1 nos pacientes com vitiligo<sup>25,26</sup> pode ser visto como uma tentativa de compensar a melanogênese defeituosa, sem sucesso. De maneira oposta, o CRH pode promover aumento da permeabilidade vascular da pele e ativação de mastócitos, levando ao acúmulo de

radicais livres<sup>48</sup>.

Por sua vez, o DHEAS possui propriedades antioxidantes<sup>49,50</sup>, além de antagonizar os efeitos do cortisol<sup>51</sup>. Considerando que o estresse oxidativo é um importante mecanismo fisiopatológico no vitiligo, a diminuição do DHEAS em portadores da doença<sup>24</sup>, bem como o aumento da expressão do CRH<sup>25,26,48</sup>, constitui um achado significativo. Isso reforça a noção de que fatores extrínsecos, como o estresse psicológico, podem promover uma falha no mecanismo antioxidante e levar ao acúmulo de EROS, culminando em dano celular e ativação do sistema imune, devido à inflamação local<sup>21,52,53</sup>. É interessante notar que os pacientes com vitiligo parecem apresentar maior suscetibilidade ao estresse oxidativo do que indivíduos não afetados pela doença<sup>54</sup>. Além disso, a taxa cortisol/DHEAS demonstrou sensibilidade maior ao estresse psicológico em um grupo de pacientes quando comparado ao grupo controle<sup>24</sup>. Tais fatos indicam que a resposta hormonal ao estresse e suas repercussões podem estar anormalmente elevadas em indivíduos acometidos pela doença.

A liberação dos hormônios do estresse também atua na regulação do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, que define a atividade imunoprotetora ou imunossupressora<sup>55,56</sup>. No estresse crônico, a secreção crônica de corticosteroides e a ação das interleucinas IL-10 e IL-18 promovem aumento da resposta das células T auxiliares tipo 1 (Th1)<sup>31</sup>. Já no estresse agudo, a secreção aguda de corticosteroides e a ação das interleucinas IL-12 e IL-18 é responsável por um deslocamento Th1<sup>31</sup>. A ativação do eixo HPA sob estresse psicológico ainda aumenta a expressão da enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ HSD-1), a qual amplifica o nível de cortisol na pele<sup>57</sup>. O aumento do cortisol inibe a diferenciação dos queratinócitos e diminui a expressão de citocinas envolvidas na manutenção da função de barreira da pele<sup>57</sup>. Assim, o estresse psicológico contribui para a geração de um ambiente imunossupressor, resultando em respostas imunes desreguladas e autoimunidade<sup>58</sup>, fatores implicados na fisiopatologia do vitiligo.

Por fim, há que se fazer algumas considerações acerca do diagnóstico e do tratamento da doença. Um estudo evidenciou que o diagnóstico do vitiligo possui padrão bifásico, isto é, acontece preferencialmente em

duas fases da vida, com um primeiro pico dos 10 aos 20 anos e um segundo dos 50 aos 60 anos<sup>59</sup>. Sugere-se que diferentes mecanismos fisiopatológicos estejam envolvidos em diferentes faixas etárias, com maior influência do estresse psicológico quanto maior for a idade do paciente<sup>41,59</sup>. De fato, acredita-se que diferentes combinações de mecanismos podem atuar em conjunto para produzir um mesmo resultado clínico<sup>60</sup>. No âmbito do tratamento, tais evidências fazem crer na importância de estratégias personalizadas. Ademais, tendo em vista a alta prevalência de distúrbios psiquiátricos associados ao vitiligo, cabe salientar os benefícios de intervenções psicológicas e psiquiátricas para estes pacientes<sup>61</sup>. Considerando-se que o estresse psicológico pode ser um fator de piora, o tratamento de condições mentais também pode funcionar como uma medida preventiva no surgimento e na piora da doença<sup>42</sup>. Assim, faz-se necessária uma abordagem multifatorial.

## CONCLUSÃO

Por meio do levantamento da literatura científica sobre a temática realizada, pode-se concluir que o estresse psicológico é capaz de precipitar e exacerbar as lesões por vitiligo mediante ativação do eixo HPA, produzindo alterações neuroendócrinas que culminam em redução da melanogênese, estresse oxidativo e resposta imune desordenada. É interessante notar que a pele não lesionada também é acometida pela patologia. Além disso, sugere-se que pacientes com a doença apresentam maior susceptibilidade à resposta hormonal ao estresse do que indivíduos que não manifestam a doença. Contudo, a literatura referente ao tema ainda é escassa; assim, maiores investigações são necessárias.

## REFERÊNCIAS

- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015; 386(9988):74-84.
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Vitiligo global issue consensus conference panelists. revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the vitiligo global issues consensus conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(3):E1-E13.
- Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, Taieb A. (2015). Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15011.
- Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol*, 2008; 30(2):112-6.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020; 236(6):571-92.
- Dwivedi M, Laddha NC, Shajil EM, Shah BJ, Begum, R. The ACE gene I/ D polymorphism is not associated with generalized vitiligo susceptibility in Gujarat population. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008; 21(3):407-8.
- Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol*. 2007;46(1):47-51.
- Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(1):1-13.
- Cupertino F, Niemeyer-Corbellini JP, Ramos e Silva M. Psychosomatic aspects of vitiligo. *Clin Dermatol*. 2017; 35(3):292-7.
- Linthorst Homan MW, Spuls PI, Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(3):411-20.
- Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015; 3(3):221-30.
- Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021; 34(2):236-43.
- Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1):52-67.
- Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, from physiopathology to emerging treatments: a review. *Dermatol Ther*. 2020; 10(6):1185-98.
- Shen C, Gao J, Sheng Y, Dou J, Zhou F, Zheng X, et al. Genetic Susceptibility to Vitiligo: GWAS Approaches for Identifying Vitiligo Susceptibility Genes and Loci. *Front Genet* [Internet]. 2016 [acesso em 2022 Out 25]; 7:3. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2016.00003/full>
- Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(2):268-73.
- Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018; 57(10):1157-64.
- Rahman R, Hasija Y. (2018). Exploring vitiligo susceptibility and management: a brief review. *Biomed Dermatol*, 2018; 2(1):1-13.
- Dell'Anna ML, Ottaviani M, Albanesi V, Vidolin AP, Leone G, Ferraro C, et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(5):1226-33.
- Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S, Ming L. Global activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado em 26 out. 2022]; 7(5):e37513. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037513>
- Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, et al. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity?. *J Dermatol Sci*. 2016; 81(1):3-9.
- Simons RE, Zevy DL, Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13418.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA*. 2007; 298(14):1685-7.
- Gürpınar A, Günaydın SD, Kılıç C, Karaduman, A. Association of serum cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels with psychological stress in patients with vitiligo. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(3):832-7.
- Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients. *Sci Rep*. 2022; 12(1):1-8.
- Shaker, OG, Eltahlawi SM, Tawfic SO, Eltawdy AM, Bedair NI. Corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH receptor 1 gene expression in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41(7):734-40.
- Papadopoulos L, Bor R, Legg C, Hawk JL. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23(6):243-8.

28. Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. *Cutis*. 2015; 95(5):255–62.
29. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial effects of vitiligo: a systematic literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(6):757–74.
30. Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(1):1–8.
31. Pondejsek N, Lugović-Mihic L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther*. 2020; 42(5):757–70.
32. Yew YW, Kuan A, Ge L, Yap CW, Heng BH. Psychosocial impact of skin diseases: a population-based study. *PLoS One* [Internet]. 2020 [citado em 2022 Out 27]; 15(12), e0244765. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0244765>
33. Bonotis K, Pantelis K, Karaoulanis S, Katsimaglis C, Papaliaga M, Zafiriou E, et al. Investigation of factors associated with health-related quality of life and psychological distress in vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14(1), 45–49.
34. Lacerda KAP, Silva LA, Mendonca GS, Guimaraes RA, Guilo LA. Association between quality of life and perceived stress in patients with vitiligo: case control study. *Biosci J* [Internet]. 2020 Apr 13 [citado em 27 out. 2022]; 36(3):1032-4. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/45105>
35. Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1:58.
36. Pun J, Randhawa A, Kumar A, Williams V. The impact of vitiligo on quality of life and psychosocial well-being in a nepalese population. *Dermatol Clin*. 2021; 39(1):117–27.
37. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A, Das S. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of Eastern India. *Indian J Dermatol*. 2018; 63(4):281–4.
38. Osinubi O, Grainge MJ, Hong L, Ahmed A, Batchelor JM, Grindlay D, et al. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018; 178(4):863–78.
39. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2017; 177(3):708–18.
40. Schmid-Ott G, Künsebeck HW, Jecht E, Shimshoni R, Lazaroff I, Schallmayer S, et al. Stigmatization experience, coping and sense of coherence in vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(4):456–61.
41. Condamina M, Shourick J, Seneschal J, Sbidian E, Andreu N, Pane I, et al. Factors associated with perceived stress in patients with vitiligo in the ComPaRe e-cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86(3):696–8.
42. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(5):1371–9.
43. Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, Parsons LM, Frolkis AD, Kaplan GG, et al. Depression Is Associated with an Increased Risk of Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(4):828–35.
44. Vallerand IA, Lewinson RT, Frolkis AD, Lowerison MW, Kaplan GG, Swain MG, et al. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *RMD Open* [Internet]. 2018 [citado em 30 out. 2022]; 4(2):e000670. Disponível em: <https://rmdopen.bmj.com/content/4/2/e000670>
45. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. *Arch Dermatol*. 1983; 119(6):501–12.
46. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(217):35–7.
47. Alexopoulos A, Chrousos GP. Stress-related skin disorders. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2016; 17(3):295–304.
48. Patel S, Rauf A, Khan H, Meher BR, Hassan S. A holistic review on the autoimmune disease vitiligo with emphasis on the causal factors. *Biomed. Pharmacother*. 2017; 92:501–8.
49. Camporez JP, Akamine EH, Davel AP, Franci CR, Rossoni LV, Carvalho CR. Dehydroepiandrosterone protects against oxidative stress-induced endothelial dysfunction in ovariectomized rats. *Physiol J*. 2011; 589(Pt 10):2585–96.
50. Jia C, Chen X, Li X, Li M, Miao C, Sun B, et al. The effect of DHEA treatment on the oxidative stress and myocardial fibrosis induced by Keshan disease pathogenic factors. *J Trace Elem Med Biol*. 2011; 25(3):154–9.
51. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017; 89:69–85.
52. Wu X, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The fate of melanocyte: mechanisms of cell death in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021; 34(2):256–67.
53. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013; 22(4):245–50.
54. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeere H, Verhaeghe E, Speeckaert MM, et al. (2018). Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(7):1089–98.
55. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 966:290–303.
56. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev. Immunology*. 2005; 5(3):243–51.
57. Choe SJ, Kim D, Kim EJ, Ahn JS, Choi EJ., Son ED, et al. Psychological Stress Deteriorates Skin Barrier Function by Activating 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 and the HPA Axis. *Sci Rep*. 2018; 8(1):6334.
58. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009; 16(5):300–17.
59. Henning SW, Jaishankar D, Barse LW, Dellacecca ER, Lancki N, Webb K, et al. (2020). The relationship between stress and vitiligo: Evaluating perceived stress and electronic medical record data. *PLoS One* [Internet]. 2020 [citado em 14 nov. 2022]; 15(1):e0227909. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227909>
60. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev*. 2021; 41(2):1138–66.
61. Lavda AC, Webb TL, Thompson AR. A meta-analysis of the effectiveness of psychological interventions for adults with skin conditions. *Br J Dermatol*. 2012; 167(5):970–9.

Envio: 12/12/2023  
Aceite: 05/02/2024