

JOÃO ATONIO BERTOLINI GONÇALVES

Faculdade de Ciências Médicas de Minas
Gerais, FOMMG, Belo Horizonte, MG.

Recebido em fevereiro de 2019.
Aprovado em maio de 2019.

AVALIÇÃO DOS PROTOCOLOS PARA ABORDAGEM DE VITILIGO: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

RESUMO

Introdução: O vitiligo, uma doença de pele considerada comum, é caracterizada pela perda da atividade normal dos melanócitos, e tem uma incidência estimada de aproximadamente 1-2% na população mundial, sem predileção por sexo ou raça. A doença apresenta etiologia multifatorial, com envolvimento de herança poligênica associada a causas autoimunes, estresse oxidativo e / ou neurogênico, distúrbios na estimulação autonômica simpática, além de fatores extrínsecos. A literatura relata uma série de modalidades para tratamento do vitiligo, disponíveis para escolha do médico dermatologista. **Objetivo:** Evidenciar os principais protocolos utilizados para abordagem clínica do vitiligo. **Método:** Com base na estratégia de busca “((glucocorticoid OR corticosteroid OR corticoid) OR (calcineurin)) AND vitiligo”, e com a utilização da ferramenta computacional Publish or Perish, foram revisados os principais artigos sobre a referida temática, tomando o índice h dos artigos como base para a seleção, além de abordado o estado da arte relacionado ao tema, com base nos artigos mais recentes. **Conclusão:** A utilização do imunomodulador tacrolimus associada ao laser de baixa potência parece ser uma tendência mundial no tratamento do vitiligo. Também foram citados como eficazes o uso de corticoterapia associada ao laser e/ou fototerapia, injeções intralésionais de corticosteroides, além de inibições de calcineurina especialmente associados à fototerapia.

Palavras-Chave: dermatologia; vitiligo; tratamento; corticosteroides; inibições de calcineurina; fototerapia.

EVALUATION OF PROTOCOLS FOR VITILIGO APPROACH: EVIDENCE SYNTHESIS

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo, a common skin disease, is characterized by loss of normal melanocyte activity, and has an estimated incidence of approximately 1-2% in the world population, with no predilection for sex or race. The disease has a multifactorial etiology, with involvement of polygenic inheritance associated with autoimmune causes, oxidative and / or neurogenic stress, autonomic sympathetic stimulation disorders, and extrinsic factors. The literature reports a number of modalities for vitiligo treatment, available to the dermatologist choice. **Aim:** To demonstrate the main protocols used for the clinical approach to vitiligo. **Method:** Based on the search strategy “((glucocorticoid OR corticosteroid OR corticoid) OR (calcineurin)) AND vitiligo”, and with the use of the Publish or Perish computational tool, the main articles were reviewed, taking the index h of the articles as basis for selection, besides addressing the state of the art related to has, based on the most recent publications. **Conclusion:** The use of the tacrolimus immunomodulator associated with the low power laser seems to be a worldwide trend in the treatment of vitiligo. The use of corticosteroids associated with laser and / or phototherapy, intralésional injections of corticosteroids, and calcineurin inhibitors especially associated with phototherapy were also cited as effective.

Keywords: dermatology; vitiligo; treatment; corticosteroids; calcineurin inhibitors; phototherapy.

INTRODUÇÃO

O vitiligo, uma doença de pele considerada comum, é caracterizada pela perda da atividade normal dos melanócitos, e tem uma incidência estimada de aproximadamente 1-2% na população mundial, sem predileção por sexo ou raça (DANG et al., 2016; ROY et al., 2016). A maioria dos pacientes são mulheres, sem histórico familiar da doença, e adultas. Predomina a forma generalizada da doença, especialmente no pescoço e em membros superiores (DIAS et al., 2018).

Trata-se de uma doença caracterizada pelo processo de despigmentação progressiva da pele, de início espontâneo, podendo ter início tanto na infância quanto na vida adulta. Envolve frequentemente as mãos, os pés, os pulsos, a axila, e a pele ao redor dos olhos, da boca e da região genital (ROY et al., 2016). Os pacientes com vitiligo apresentam uma ou mais regiões com ausência de melanina, normalmente redondas ou ovais, muitas vezes com margens recortadas. A doença é classificada como focal, segmentar, acrofacial, generalizada, mucosa ou universal (ROY et al., 2016). O vitiligo apresenta etiologia multifatorial, com envolvimento de herança poligênica associada a causas autoimunes, estresse oxidativo e / ou neurogênico, além de distúrbios na estimulação autonômica simpática (CUNHA et al., 2017) e fatores extrínsecos (ROY et al., 2016).

A primeira fase do tratamento do vitiligo deve focar na estagnação da progressão da doença, a fim de limitar a área envolvida pela despigmentação, e a segunda estratégia deve ser voltada para o processo de repigmentação das lesões vitiliginosas. Vale destacar que também é importante manter a doença em uma fase estável e prevenir a recaída e, conseqüentemente, uma abordagem de tratamento holística para o vitiligo deve ser instaurada, de forma individualizada (BISHNOI et al., 2018).

O tratamento atual para o vitiligo se baseia no uso de corticosteroides, de inibidores de Calcineurina, de Calcipotriol, de luz ultravioleta (tanto U.V.A. quanto U.V.B.), e laserterapia, sendo esta uma modalidade que ganhou bastante popularidade na última década (CUNHA et al., 2017), dentre outros. Muitos destes tratamentos vêm sendo empregados há anos de forma individualizada, mas a tendência da atualidade é utilizar combinações de duas ou mais terapias visando a estagnação e a repigmentação das lesões do vitiligo de maneira rápida, e com o menor número possível de efeitos colaterais. Neste sentido, julga-se importante realizar uma avaliação histórica dos principais protocolos para abordagem clínica do vitiligo, buscando sintetizar as principais evidências sobre o tema, fornecendo assim informações que poderão ser utilizadas na escolha de um tratamento mais rápido e eficaz para cada paciente.

OBJETIVO

Evidenciar os principais protocolos utilizados para abordagem clínica do vitiligo por meio de uma revisão da literatura especializada.

MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. Para seleção dos trabalhos revisados foi utilizada a ferramenta computacional Publish or Perish (FERRAZ, 2016b; HARZING, 2017), que se baseia em um indicador de qualidade denominado índice h, que por sua vez leva em consideração o número de citações que um trabalho recebeu de outras publicações. Para busca das publicações foi estabelecida a seguinte estratégia de busca: “(((glucocorticoid OR corticosteroid OR corticoid) OR (calcineurin)) AND vitiligo)”, em inglês, e “(((glicocorticoide OR corticosteroide OR corticoide) OR (calcineurina)) AND vitiligo)”, em português.

O critério de seleção teve em consideração quaisquer trabalhos publicados nos dois idiomas citados, e que apresentassem protocolos para abordagem clínica do vi tili go, preferencialmente artigos que apresentassem índice h (considerados os artigos clássicos da área), assim como trabalhos recentes considerando o último quadriênio (abordando assim o estado da arte sobre o assunto). Não foi realizado corte temporal e, dessa forma, independentemente do ano de publicação, todos os artigos que atenderam a estratégia de busca foram inicialmente incluídos na revisão.

Após a busca, os trabalhos foram incluídos em biblioteca digital utilizando o software Zotero (FERRAZ, 2016a; ZOTERO, 2017), e seus títulos e resumos foram lidos, quando então foram aplicados os critérios de exclusão. Foram desconsiderados para esta revisão livros, capítulos de livros, trabalhos apresentados em congressos, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de cursos de graduação, trabalhos experimentais realizados com animais, artigos que não disponibilizassem ao menos o resumo nos idiomas português ou inglês, e trabalhos que porventura não discutissem a temática estabelecida para a presente pesquisa.

RESULTADOS

A busca inicial pelas referências foi realizada no dia 01 de agosto de 2018. Foram identificados 31 trabalhos na língua inglesa que atenderam os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Estes trabalhos foram publicados entre os anos de 1988 e 2016, tendo recebido um total de 309 citações por outros artigos, o que resultou em uma média de 10,3 citações por ano, e em uma média de 9,97 citações por trabalho. Apenas 11 artigos apresentavam índice h (35% do total) (Figura 1). Apenas um trabalho em língua portuguesa foi identificado, sendo eliminado por se tratar de uma citação datada do ano de 1983, cujo texto e resumo não puderam ser localizados.

Figura 1 - Métricas relacionadas à busca de artigos.

Metrics	Help
Publication years:	1988-2016
Citation years:	30 (1988-2018)
Papers:	31
Citations:	309
Cites/year:	10.30
Cites/paper:	9.97
Cites/author:	114.12
Papers/author:	11.86
Authors/paper:	3.32
h-index:	11
g-index:	17
h _i ,norm:	6
h _i ,annual:	0.20
*Count:	0

Fonte: dados obtidos pelo autor com o software *Publish or Perish*.

Após a montagem da biblioteca inicial e leitura dos abstracts, 1 trabalho foi eliminado por se tratar de um resumo publicado em congresso, outros 2 foram eliminados por se tratarem de capítulos de livros, 2 artigos foram eliminados por terem sido recuperados em duplicidade, 2 trabalhos foram eliminados por estarem disponíveis apenas em japonês, inclusive o resumo, e 1 artigo foi excluído por não disponibilizar sequer o resumo para avaliação, restando então para revisão 23 artigos. No decorrer da leitura desses trabalhos, mais 7 artigos foram eliminados visto que destoavam do eixo central escolhido para a presente revisão, restando então 16 trabalhos (Figura 2).

Figura 2 - Informações parciais dos que restaram após a limpeza da primeira busca.

Titulo	Autor	Ano	Publicação
> Effectiveness of Topical Corticosteroid, Topical Calcineurin Inhibitors and Combination of Them in the Treatment of Vitiligo.	Roy et al.	2016	Mymensingh medical jo...
> Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis	Dang et al.	2016	Dermatologic Therapy
> Intralésional corticosteroid injections for vitiligo: a new therapeutic option	Wang et al.	2014	Journal of the American ...
> Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo	Wong e Lin	2013	International Journal of ...
> The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right stu...	Kwon et al.	2013	J Drugs Dermatol
> Combined use of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors in the treatment of vitiligo	Breunig et al.	2012	Journal of the American ...
> Original article title: "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in th...	Yaghoobi et al.	2011	BMC Dermatology
> Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: Need for early treatment in vitiligo	Lee et al.	2010	The Journal of Dermatol...
> Observation on Therapeutic Effects of Compound Kaliziran Tincture combined with Glucocorticoid on Vitiligo	Zhou	2009	International Journal of ...
> Repigmentation of pretibial vitiligo with calcineurin inhibitors under occlusion	Hartmann et al.	2008	JDDG: Journal der Deuts...
> Penetration Pushes Pigmentation in Vitiligo: Calcineurin Inhibitors Under Occlusion	Biedermann	2008	Acta Dermato-Venereol...
> Comparison between narrow-band UVB with topical corticosteroid and narrow-band UVB with placebo in the treatment of vitiligo: A randomiz...	F et al.	2005	Journal of the Philippine...
> Calcipotriene and Corticosteroid Combination Therapy for Vitiligo	Travis e Silverberg	2004	Pediatric Dermatology
> A Comparative Study of Punch Grafting Followed by Topical Corticosteroid Versus Punch Grafting Followed by PUVA Therapy in Stable Vitiligo	Barman et al.	2004	Dermatologic Surgery
> Vitiligo treated with a topical corticosteroid: children do better than adults	Cockayne et al.	1999	British Journal of Derma...
> Treatment of Vitiligo with Topical Corticosteroid	Higashi et al.	1988	Skin research

Fonte: dados obtidos pelo autor com os softwares Publi sh or Peri sh e Zotero.

A partir de então, uma nova busca foi realizada no dia 15/08/2018, utilizando a estratégia “(glucocorticoid OR corticosteroid OR corticoid OR calcineurin OR Laser OR phototherapy) AND (treatment OR approach) AND vitiligo”. Após essa busca, que retornou 32 novos trabalhos, 5 foram selecionados por apresentarem aderência à proposta da pesquisa em conjunto com os maiores índices h (Figura 3).

Figura 3 - Informações parciais sobre os artigos mais citados disponibilizadas em biblioteca digital (software Zotero), identificadas com o uso do software Publi sh or Peri sh.

Titulo	Autor	Ano	Publicação
> Original article title: " Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in th...	Yaghoobi et al.	2011	BMC dermatology
> Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo	HUI-LAN et al.	2009	Pediatric dermatology
> Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-buty...	Sassi et al.	2008	British Journal of Derma...
> Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo	Passeron et al.	2004	Archives of dermatology
> Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study	Kawalek et al.	2004	Dermatologic surgery

Fonte: dados obtidos pelo autor com os softwares Publi sh or Peri sh e Zotero.

Por fim, 10 trabalhos recentes, publicados no último quadriênio, foram selecionados da busca anterior, levando em consideração a aderência ao tema de pesquisa (Figura 4).

Figura 4 - Informações parciais sobre os artigos mais recentes disponibilizadas em biblioteca digital (software Zotero), identificadas com o uso do software Publi sh or Peri sh.

Titulo	Autor	Ano	Publicação
> Treatment of active vitiligo with oral dexamethasone, NB-UVB phototherapy and clobetasol cream arrests disease activity and induces repigmen...	Tovar-Garza et al.	2017	Journal of Investigative ...
> Occlusive treatment of tacrolimus 0.1% ointment accelerates repigmentation in a 308-nm excimer laser treatment of vitiligo	Kim et al.	2017	프로그노믹 (구 조목표)
> New approach in the treatment of refractory vitiligo: CO2 laser combined with betamethasone and salicylic acid solution	Cunha et al.	2017	Dermatologic therapy
> Effectiveness of Topical Corticosteroid, Topical Calcineurin Inhibitors and Combination of Them in the Treatment of Vitiligo.	Roy et al.	2016	Mymensingh medical jo...
> A combination of excimer laser treatment and topical tacrolimus is more effective in treating vitiligo than either therapy alone for the initial 6 ...	Park et al.	2016	Clinical and experiment...
> Treatment of Childhood Vitiligo Using Tacrolimus Ointment with Narrowband Ultraviolet B Phototherapy	Dayal et al.	2016	Pediatric dermatology
> Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis	Dang et al.	2016	Dermatologic therapy
> A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo	Singh et al.	2015	Dermatology
> Triple combination treatment with fractional CO2 laser plus topical betamethasone solution and narrowband ultraviolet B for refractory vitiligo...	Li et al.	2015	Dermatologic therapy
> Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo	Jang et al.	2015	Annals of dermatology

Fonte: dados obtidos pelo autor com os softwares Publi sh or Peri sh e Zotero.

Um único trabalho foi eliminado da busca recente por já ter sido incluído na busca dos artigos com índice h. Dois trabalhos também foram eliminados por estarem em duplicidade, sendo substituídos por um trabalho recente que trouxe mais três trabalhos, também revisados. Dessa forma, a presente revisão contou com 32 artigos que foram lidos em sua íntegra e apresentados de forma resumida e em ordem cronológica na seção a seguir.

REVISÃO DA LITERATURA

Higashi e colaboradores (1988) conduziram um tratamento que consistiu na aplicação tópica de creme de valerato de Betametasona no combate a placas de

despigmentação na face e no pescoço de 15 pacientes com vitiligo vulgar, excluindo-se apenas os casos classificados como segmentares. Como resultados, os autores observaram a regeneração da pigmentação no local da aplicação de 3 a 8 semanas após o início do tratamento, com evolução para cura em um período que variou entre 3 a 12 meses de terapia. Ainda com base nos achados dos autores, o vitiligo em locais cobertos por pelos não foi curado, inclusive no rosto. Foram observados casos em que a acne e a púrpura ocorreram quando a aplicação externa foi realizada de 2 a 3 vezes ao dia. Não ocorreram efeitos colaterais significativos quando a aplicação externa no formato de uma fina camada foi realizada uma vez a cada 1 a 2 dias. Como conclusão os autores sugeriram à época que, para tratamento do vitiligo vulgar facial, uma pequena quantidade de corticosteroide utilizado externamente não gerava dor no paciente, e poderia ser considerado uma excelente forma de tratamento para o vitiligo vulgar.

O artigo de Cockayne et al. (1999) não está disponível em nenhum formato, mesmo no site original da revista onde foi publicado, o British Journal of Dermatology-Supplement. Dessa forma optou-se por revisar outro artigo do mesmo autor. O referido artigo caracterizou o vitiligo como uma condição cosmeticamente incapacitante, e que poderia causar sérios prejuízos à qualidade de vida. O autor comentou que nenhuma forma de tratamento era totalmente bem-sucedida, mas evidências sugeriram que os corticosteroides tópicos e potentes, além da radiação U.V.A. e do espectro de psoraleno (P.U.V.A.), se mostravam como as mais eficazes terapias para o vitiligo generalizado (COCKAYNE, SARAH E.; MESSENGER; GAWKRODGER, 2002).

Barman e colaboradores (2004), conduziram um estudo randomizado cujo objetivo foi avaliar a eficácia do uso do corticosteroide tópico na pigmentação ao redor de um enxerto de pele, e compará-la com a pigmentação após o uso combinado de psoraleno + U.V.A. (P.U.V.A., sigla em inglês) em pacientes com vitiligo estável. Para tal, recrutaram 50 pacientes com vitiligo estável de vários tipos clínicos, sendo estes submetidos a um enxerto por punção, e divididos em dois grupos: um grupo recebeu o P.U.V.A. pós-enxerto (grupo I) e o outro recebeu aplicação tópica de acetoni do de Fluocinolona 0,1% (grupo II) também após o enxerto. No decorrer do período de acompanhamento de seis meses, 42 pacientes finalizaram o estudo e foram avaliados quanto à disseminação do pigmento e efeitos colaterais. Como principais resultados, os autores relataram que no grupo I, a repigmentação foi de 6,38 mm, enquanto no grupo II foi de 6,94 mm, mostrando uma área de repigmentação um pouco maior no grupo II, todavia sem significância estatística ($p = 0,301$). Ainda, não houve diferença em resposta à terapia em pacientes com vitiligo segmentar quando comparados com o vitiligo não segmentar. Despigmentação dos enxertos, infecção e deslocamento do enxerto, ainda segundo os idealizadores do estudo, foram os efeitos colaterais mais importantes observados em alguns pacientes de ambos os grupos. Como conclusão, o estudo demonstrou à época que a dispersão do pigmento com corticosteroide tópico é comparável à ação do P.U.V.A., embora também tenham sugerido a necessidade de realização de estudos com seguimento de longo prazo verificar as vantagens do corticosteroide tópico em relação ao P.U.V.A., levando em consideração o custo e o rendimento do tratamento.

Kawalek et al. (2004), realizaram um estudo para verificar se o laser, uma modalidade terapêutica já conhecida à época, em combinação com o Tacrolimus, um imunomodulador tópico, poderia acelerar o tempo de resposta e / ou melhora do grau de resposta em pacientes com vitiligo. Para tal, 8 indivíduos diagnosticados com vitiligo foram recrutados para participar do experimento, classificados pelos autores como controlado por placebo e duplo-cego. Em continuidade, 24 áreas vitiligoides simétricas (cotovelos e joelhos) dos 8 pacientes receberam tratamento com o laser três vezes por semana, durante 10 semanas. Além disso, uma pomada contendo Tacrolimus a 0,1%, ou placebo, foram aplicados duas vezes ao dia durante todo o período do estudo, em 4 participantes cada. As áreas vitiligoides foram monitoradas com fotografias no início do estudo, repetidas a cada 2 semanas e 6 meses após o tratamento. Ainda, biópsias foram realizadas em indivíduos com resultados considerados significativos. Como resultados os

autores afirmaram que, das 20 áreas com vitiligo que foram qualificadas para avaliação em 6 dos pacientes inicialmente recrutados, metade daquelas tratadas com Laser + Tacrolimus apresentaram uma resposta positiva, com cerca de 75% de repigmentação da área afetada, em comparação com apenas 20% de resposta positiva para o grupo placebo. Foi relatado ainda que o uso do Tacrolimus possibilitou uma repigmentação mais rápida no grupo Laser + Tacrolimus, chegando inclusive ao estado de hiperpigmentação. Os autores finalizaram o estudo afirmando que a combinação de imunomoduladores com terapias fototerápicas poderia representar, à época, um importante avanço no tratamento do vitiligo.

Passeron e colaboradores (2004), conduziram um estudo comparativo, prospectivo randomizado e duplo-cego para avaliar a eficácia da combinação do Tacrolimus associado à laserterapia (308-nm) em comparação apenas à aplicação de laser no tratamento de vitiligo. Os autores recrutaram 14 pacientes com idades entre 12 e 63 anos, com Fototipos II a IV na classificação de Fitzpatrick. Foram escolhidas 4 a 10 lesões alvo para cada paciente. Cada lesão foi tratada duas vezes por semana com laser, totalizando 24 sessões. Além disso, pomada tópica de Tacrolimus a 0,1% foi aplicada duas vezes ao dia, apenas em metade dos pacientes. A tolerância foi avaliada por uma escala analógica visual, e eventos secundários foram registrados em cada sessão. Como principais resultados, os autores relataram 43 lesões tratadas (23 no grupo Laser + Tacrolimus - grupo A, e 20 no grupo Laser - grupo B). A repigmentação foi observada em todas as lesões do grupo A (100%) e em 17 lesões (85%) grupo B. Uma taxa de repigmentação de 75% ou mais foi obtida em 16 (70%) das 23 lesões do grupo A e em 4 (20%) das 20 lesões do grupo B. Em áreas sensíveis a UV (face, pescoço, tronco e membros, com exceção de proeminências ósseas e extremidades), 10 (77%) das 13 lesões do grupo A tiveram uma taxa de repigmentação de 75% ou mais, contra 4 (57%) de 7 lesões do grupo B. Em áreas classicamente resistentes aos raios UV, 6 (60%) das 10 lesões do grupo A tiveram uma taxa de repigmentação de 75% ou mais, contra 0 das 13 lesões do grupo B. O número médio de sessões necessárias para uma melhoria da repigmentação foi 10 no grupo A e 12 no grupo B. Os efeitos adversos foram limitados e a tolerância foi excelente. Os autores finalizaram o estudo afirmando que o tratamento combinado de pomada de Tacrolimus a 0,1% associada ao laser de 308 nm é superior à monoterapia com laser de 308 nm para o tratamento de lesões vitilígoles resistentes aos raios UV ($p < 0,002$), ressaltando, à época, a eficácia e a boa tolerância do laser de 308 nm em para o tratamento de vitiligo localizado.

Travis e Silverberg (2004), definiram como hipótese de seu estudo que os mecanismos de ação do calcipotrieno e dos corticosteroides no tratamento do vitiligo seriam diferentes, e que a combinação dos dois agentes permitiria a potencialização dos efeitos destes no processo de repigmentação de áreas vitilígoles, em somatória à diminuição dos efeitos colaterais de ambos os agentes. Para comprovar a hipótese, os autores selecionaram 12 pacientes com vitiligo com média de idade de 13 anos, que foram aconselhados a usar corticosteroides tópicos pela manhã e calcipotrieno tópico à noite. Dos 12 pacientes, 83% responderam à terapia, com uma média de 95% de repigmentação por área de superfície corporal. Dentre os pacientes, 4 que já haviam sido submetidos anteriormente ao uso isolado de corticosteroides tópicos não haviam apresentado resposta. Ainda, todos os pacientes apresentaram repigmentação, sendo as regiões das pálpebras e do rosto aquelas que melhor responderam à terapia. Por fim, nenhum dos pacientes avaliados apresentou reações adversas ao tratamento. Dessa maneira, os autores concluíram que o calcipotrieno tópico em combinação com corticosteroides poderia repigmentar o vitiligo, mesmo naqueles pacientes que apresentavam falhas anteriores com o uso isolado de corticosteroides tópicos.

Lorna et al. (2005), em um estudo randomizado, placebo-controlado e duplo-cego com 20 pacientes, buscaram comparar a eficácia da combinação da radiação U.V.B. e pomada de propionato de clobetasona 0,05%, com U.V.B. e placebo na indução de

repigmentação inicial e global, além de controle da atividade do vitiligo após 6 meses de terapia. Além disso, buscaram avaliar a segurança e determinar a permanência da repigmentação um ano após tratamento em ambos os grupos. O critério de inclusão considerou pacientes com vitiligo generalizado, com 5-50% de envolvimento da superfície corporal pela doença, com pelo menos duas lesões bilaterais que pudessem ser comparadas. Cada uma das terapias foi aplicada uma vez por dia, uma em cada lado do corpo, três vezes por semana durante 6 meses. Como principais resultados os autores destacaram que a repigmentação inicial foi notada após uma média de 9,30 +/- 3,54 exposições de U.V.B. no lado tratado com clobetazol, e somente após uma média de 15,85 +/- 5,61 exposições no lado do placebo. Após 6 meses, 55% (11/20) dos pacientes exibiram marcada repigmentação (>75%) no lado U.V.B. com clobetazol, enquanto no lado que recebeu U.V.B. com placebo, isso ocorreu em 40% dos pacientes (8/20). Os idealizadores da experimentação relataram ainda que os eventos adversos foram mínimos e transitórios, e que a repigmentação permaneceu estável em ambos os lados na maioria dos pacientes mesmo um ano após tratamento. Como conclusão, os autores afirmaram que a combinação de U.V.B. e clobetazol induziu a repigmentação mais cedo, exigindo dose cumulativa significativamente menor de U.V.B. quando comparado ao grupo U.V.B. mais placebo.

Biederma (2008), em editorial envolvendo vários artigos publicados em um número especial da revista *Acta Derm Venereol*, iniciou a discussão ressaltando que o tratamento da dermatite atópica com aplicação tópica de inibidores da calcineurina, à época, já vinha sendo estudada em profundidade, tendo sido reconhecida como uma opção terapêutica bem aceita. O autor continuou seus comentários ressaltando que outras indicações para a calcineurina estavam em investigação, e dentre as principais evidências poderia ser destacado a ação do fármaco no tratamento de psoríase flexural, dermatite seborréica e de contato, líquen escleroso, líquen plano, líquen plano bucal erosivo e, por último, mas não menos importante, no tratamento do vitiligo. Para Biederma (2008), uma das principais preocupações na aplicação de inibidores tópicos de calcineurina, especialmente sob tratamento oclusivo, seria a imunossupressão sistêmica, o que não havia sido identificado com o uso de tacrolimus. O autor finalizou o editorial afirmando que mais estudos seriam necessários para avaliar os níveis sanguíneos de tacrolimus e seus efeitos a longo prazo, quando áreas maiores fossem tratadas sob oclusão, mas que esta se mostrava como uma terapia promissora para tratamento eficaz do vitiligo em algumas áreas que, de outra forma, não responderiam a essa opção de tratamento.

Hartmann e colaboradores (2008), iniciaram seu artigo declarando que o tratamento do vitiligo se mostrava como um grande desafio, especialmente em crianças. Naquela época, os inibidores tópicos da calcineurina haviam sido introduzidos no manejo do vitiligo, embora não se alcançasse uma repigmentação satisfatória, exceto na face. Os autores relataram que grandes lesões pré-tibiais presentes em uma mulher de 15 anos com vitiligo progressivo foram tratadas duas vezes ao dia durante seis meses com 0,1% de pomada de tacrolimus do lado direito, e 1% de creme de pimecrolimus do lado esquerdo, todavia sem efeito. Porém, a oclusão noturna com folhas de poliuretano e hidrocolóide durante os 18 meses seguintes desencadeou substancial repigmentação em ambos os lados da paciente (no lado tratado com tacrolimus a área repigmentada foi de 88%, e no lado tratado com pimecrolimus foi de 73%). Ainda, os níveis séricos de tacrolimus mensurados em quatro momentos diferentes não excederam 1,8 ng / ml. Para finalizar, os autores concluíram afirmando que o relato de caso descrito, que fez uma comparação direta de tacrolimus e pimecrolimo tópicos no vitiligo, mostrou que uma significativa repigmentação na região anterior das pernas poderia ser obtida com ambos os agentes apenas por oclusão adicional de longo prazo, afirmando ainda que o tacrolimus pareceu ser um pouco mais efetivo que o pimecrolimus.

Sassi et al. (2008), projetaram um ensaio randomizado e controlado para comparar a eficácia do laser de 308 nm isolado, ou em combinação com um creme tópico contendo 17-butilato hidrocortisona, em pacientes com vitiligo não responsivo ao

tratamento prévio com esteroides tópicos, ou à fototerapia com U.V.B. No total, 84 pacientes (44 mulheres e 40 homens, com média de idade de 44 anos (18-75 anos) foram randomizados para receber fototerapia com laser 308 nm duas vezes por semana, isoladamente ou em combinação com creme tópico de hidrocortisona, duas vezes ao dia por três períodos de 3 semanas, seguidos por um intervalo de uma semana sem esteroides. Todos os pacientes apresentavam vitiligo não segmentar localizado na face e / ou pescoço, sem resposta ao tratamento convencional prévio. O desfecho primário foi uma redução de pelo menos 75% das áreas lesionais totais, especialmente após 12 semanas de tratamento, em comparação com avaliação basal. Ainda, os autores relataram que em uma análise complementar que levou em consideração a aplicação das terapias também nos membros superiores, os braços que receberam apenas laser, quando comparados aos braços que receberam laser associado à hidrocortisona, apresentaram pigmentação mais lenta e menos intensa. Por fim, a conclusão dos autores foi que o tratamento do vitiligo recalcitrante poderia se beneficiar da combinação de fototerapia com laser e creme tópico de 17-butiato de hidrocortisona.

Hui-lan e colaboradores (2009), avaliaram 49 pacientes em um estudo único cego e randomizado, comparando a terapia com laser 308-nm em conjunto com o uso tópico de creme de pimecrolimus 1% duas vezes por dia (grupo A), com o uso apenas do laser (grupo B), duas vezes por semana. Como resultados os autores destacaram que, após 30 semanas de tratamento, 71% dos pacientes do grupo A alcançaram a repigmentação de grau 3 ou 4, em comparação com 50% no grupo B, sendo esta diferença estatisticamente significativa, o que permitiu aos autores que a terapia combinada de pimecrolimus com laser se mostrou efetiva para a remissão das lesões vitilígoides.

Zhou (2009), conduziu um estudo cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de um pigmento composto de Kaliziran, de origem chinesa, combinado com glucocorticoide, no tratamento do vitiligo localizado. Para tal, recrutou 60 pacientes que foram distribuídos em dois grupos de 30 indivíduos, sendo que um recebeu o pigmento (de 3 a 4 vezes ao dia) associado à corticoterapia (halometasona / triclisan, 2 vezes ao dia), e o outro recebeu apenas o pigmento (também de 3 a 4 vezes ao dia), ambos os grupos sendo tratados por um seguimento de 5 meses. Como principais resultados o autor relatou que a taxa de remissão das lesões associadas ao vitiligo foi de 100% no grupo Kaliziran + corticoide, e de apenas 47% no grupo tratado somente com o pigmento de Kaliziran, permitindo ao autor afirmar que o tratamento combinado do pigmento de Kaliziran junto à corticoterapia apresentou eficácia significativamente na repigmentação de lesões vitilígoides.

Lee e colaboradores (2010), em uma carta dirigida aos editores da revista *Journal of Dermatology*, relataram dois casos de pacientes que à época haviam apresentado recentemente os sinais do vitiligo, e que foram completamente curados com a utilização de corticosteroide sistêmico em associação ao tacrolimus tópico. O primeiro caso, uma mulher de 39 anos, apresentou-se aos autores com manchas brancas no rosto presentes há 5 semanas. Um exame da pele da paciente demonstrou várias manchas esbranquiçadas bem definidas em ambas as bochechas. O segundo caso tratou-se de um homem de 54 anos, com lesões vitilígoides presentes há duas semanas. O exame clínico do paciente mostrou manchas esbranquiçadas bem definidas em ambos os lados da testa. Ao final do tratamento, os autores concluíram que a boa resposta apresentada pelos dois pacientes pode ter sido potencializada pela exposição ao sol, além da presença natural de melanócitos foliculares na cabeça e pescoço, o que por se faz com que a terapia nas referidas regiões seja mais eficaz do que em outras partes do corpo, como por exemplo, o tronco. Ainda para os autores, a eficácia do tacrolimus tópico pode estar relacionada à inibição eficiente das células T citotóxicas e à diminuição dos níveis teciduais de interleucina-2 e / ou das lesões de necrose tumoral que decorrem do vitiligo. Finalmente sugerindo, para a época, estudos futuros sobre a terapia utilizada para avaliar os resultados

encontrados poderiam se repetir quando avaliados em maior escala, levando em consideração lesões vitilígoides recentes.

Yaghoob et al. (2011), conduziram um ensaio clínico randomizado pelo período de um ano, incluindo 35 pacientes portadores de vitiligo, para avaliar a eficácia do zinco como terapia suplementar no tratamento do vitiligo. No estudo, os pacientes foram divididos randomicamente em dois grupos, que receberam corticosteróide tópico associado ou não ao suplemento de sulfato de zinco por via oral. Os principais resultados relatados pelos pesquisadores incluíram o fato de que a média das respostas no grupo que utilizou apenas os corticosteróides e no grupo que combinou os corticóides com o sulfato de zinco e corticosteróide foi de 21,43% e 24,7%, respectivamente, todavia sem significância estatística. Dessa forma, os autores sugeriram à época a realização de novos estudos prospectivos, randomizados, controlados, com amostra maior e em longo prazo, para reavaliar o potencial do sulfato de zinco na repigmentação de áreas afetadas pelo vitiligo, talvez com doses mais altas do referido composto, buscando avaliar melhor a sua provável eficácia no tratamento do vitiligo.

Breunig e colaboradores (2012), testaram a ação do valerato de betametasona a 0,1% e do tacrolimus também a 0,1%, durante três meses, no tratamento do vitiligo em um homem e duas mulheres. Os autores relataram mais de 75% de remissão das lesões em ambos os pacientes, sugerindo que os referidos agentes pareçam apresentar efeitos positivos na remissão das lesões vitilígoides.

Kwon et al. (2013), realizaram um estudo pareado com duração de 6 meses, visando avaliar a ação da tretinoína associada ou não à corticoterapia, com uma amostra de 49 pacientes diagnosticados com vitiligo generalizado. Os principais achados relatados pelos autores se referiram ao fato de que o uso associado de tretinoína e corticóide foi capaz de gerar respostas melhores do que o uso do corticóide isoladamente, especialmente nos estágios iniciais do tratamento (3 meses). A conclusão dos pesquisadores foi que a terapia combinada de tretinoína e corticosteróides tópicos é segura e eficaz, e forneceu, naquela época, mais uma opção para o tratamento de pacientes com vitiligo.

Wong e Lin (2013), com base no fato de que o tacrolimus e pimecrolimus tópicos estavam sendo cada vez mais indicados para o tratamento da dermatite atópica, idealizaram uma revisão da literatura vigente à época para avaliar o efeito destes agentes também no tratamento do vitiligo. Em resumo, os autores relataram que estudos duplo-cegos demonstraram que o tacrolimus a 0,1% combinado ao uso de laser tinha demonstrando resultados mais expressivos do que o uso isolado da laserterapia, especialmente em áreas resistentes aos raios UV, como por exemplo, as proemiências ósseas das extremidades. Ainda, foi verificado que o uso tópico de tacrolimus a 0,1% isoladamente se mostrava tão eficaz quanto o propionato de clobetasona tópico a 0,05%. Em continuidade, os autores afirmaram que estudos duplo-cegos demonstraram que o pimecrolimo tópico a 1% combinado com terapia U.V.B. também era superior à fototerapia isolada, especialmente em lesões faciais. Os autores finalizaram a revisão sugerindo a necessidade de realização de estudos controlados para avaliar os efeitos dos inibidores tópicos da calcineurina na remissão de lesões associadas ao vitiligo.

Wang e colaboradores (2014), em uma carta aos editores da revista *Journal of the American Academy of Dermatology*, relatou uma série com 9 pacientes do sexo feminino, com idades entre 15 e 51 anos, tratadas com injeções intralésionais de corticosteróides, no período de julho de 2009 a julho de 2013. Das pacientes, 6 eram resistentes ao tratamento há pelo menos um ano, e 3 não haviam realizado nenhum tipo de tratamento. Além das injeções, as pacientes receberam fototerapia com raios U.V.B. Os autores relataram que todas as pacientes responderam às injeções positivamente, apresentando de 80% a 90% de repigmentação da área tratada. A duração média do tratamento foi de 4 meses (com algumas pacientes precisando de até 7 meses de tratamento), e em alguns casos houve repigmentação de 35% a 75% da área injetada já na primeira injeção. O tempo médio para o início da repigmentação foi de um mês, mas o processo já se mostrava bastante adiantado já na terceira semana. Os autores ressaltaram que lesões vitilígoides onde a injeção

não foi realizada não apresentaram sinais de repigmentação, e que esta foi mantida nas lesões tratadas por anos, tendo sido identificada em algumas pacientes perda de, no máximo, 15% da nova pigmentação. Também ocorreram relatos isolados de complicações, que por sua vez foram mínimas e reversíveis, como a atrofia da pele em uma paciente, e irregularidade menstrual relatada em duas, tendo a regularidade sido reestabelecida um mês após o final do tratamento. Os autores finalizaram o estudo ressaltando que, até 2014, este seria o primeiro relato de que injeções intralésionais de corticosteroides foram eficazes na remissão do vitiligo, embora também tenham chamado a atenção para o fato de que estudos controlados adicionais, especialmente com uma amostra maior, seriam necessários para confirmar o mérito clínico da observação realizada pelos autores.

Jang et al. (2015), redigiram uma carta aos editores da revista *Annals of Dermatology* descrevendo a experiência do grupo com 14 pacientes, sendo 5 deles com vitiligo segmentar e 9 diagnosticados como sendo portadores de vitiligo localizado, todos com lesões de início recente (no máximo 6 meses). Os pacientes foram tratados com prednisona oral de baixa dose (0,3 mg / kg / dia) por um período de 4 a 8 semanas, tacrolimus tópico a 0,1% duas vezes ao dia, e laser duas vezes por semana durante 12 semanas (a laserterapia iniciou com 100 ~ 200 mJ / cm² e finalizou com 50 mJ / cm²). Os autores documentaram o tamanho das no início do estudo e a cada 4 semanas, e avaliaram a taxa de repigmentação das lesões após 12 semanas. Os resultados destacados pelos autores resumiram-se ao fato de que as lesões, localizadas na cabeça e pescoço (n = 12) e no tronco (n = 3), repigmentaram completamente em 5 pacientes (35,7%), repigmentaram de forma considerada excelente em 4, moderada em 2 (14,3%), boa em 1 (7,1%), e fraca em 2 (14,3%). Ressaltaram ainda que não houve diferença na eficácia do tratamento quando comparados o tipo focal e o tipo segmentar de vitiligo, e que a repigmentação completa foi obtida em 3 / 10 lesões no tipo focal, e em 2 / 5 lesões no tipo segmentar. A conclusão dos autores foi que a combinação tripla de corticosteroides sistêmicos, laser e tacrolimus tópico foi bastante eficaz para o tratamento do vitiligo de início recente, e que esta intervenção poderia ser importante para prevenir a progressão da doença e alcançar uma repigmentação mais rápida e completa.

No mesmo ano, Li e colaboradores (2015), avaliaram 25 pacientes com vitiligo simétrico e estável em extremidades e / ou proeminências ósseas. Um dos lados do corpo foi tratado com laser fracionado de dióxido de carbono, seguido por solução tópica de betametasona composta e fototerapia U.V.B., e o lado oposto (controle) recebeu apenas o tratamento com laser seguido da fototerapia. Como principais resultados os autores afirmaram que 44% dos pacientes obtiveram mais de 50% de repigmentação do lado que recebeu a terapia tripla, o que gerou elevado escore de satisfação, com poucos efeitos colaterais, todos leves e toleráveis. A conclusão final foi que o tratamento de combinação tripla se mostrou como uma alternativa para o vitiligo refratário.

Em sequência, Singh et al. (2015) conduziu um estudo prospectivo randomizado aberto, com 52 pacientes portadores de vitiligo que foram divididos em dois grupos. Os pacientes do grupo 1 receberam 10 mg de metotrexato semanalmente e os pacientes do Grupo 2 receberam pulsoterapia com corticosteroide, que incluiu comprimidos de 2,5 mg de dexametasona (5 comprimidos), tomados em 2 dias consecutivos em uma semana (dose semanal total de 5 mg de dexametasona). Como resultados de destaque, os autores relataram que no Grupo 1, dos 6 / 25 pacientes analisados desenvolveram novas lesões vitilígoides, enquanto no Grupo 2 novas lesões se desenvolveram em 7 / 25 pacientes. Como conclusão, os autores afirmaram que ambos os fármacos eram igualmente eficazes no controle da atividade do vitiligo, permitindo que o metotrexato fosse utilizado em pacientes com vitiligo ativo com contraindicação para o uso de corticosteroides.

Dang e colaboradores (2016), conduziu uma revisão da literatura realizada nas bases MEDLINE e Cochrane, incluindo apenas estudos controlados publicados antes de 2014. Os autores identificaram 13 estudos na referida metanálise e, após agrupar os ensaios, concluíram que os inibidores de calcineurina demonstraram um efeito terapêutico

sobre o vitiligo melhor do que o placebo. Uma análise de subgrupos para avaliar a ação da fototerapia combinada com a calcineurina apresentou resultados confiáveis e conclusivos, embora não significativo em locais como pés e mãos. Os autores finalizaram o estudo ressaltando a necessidade de preocupação por parte dos clínicos com relação à fotocarcinogênese que poderia se associar à fototerapia de longa duração.

Dayal et al. (2016), realizaram um estudo com 20 crianças de 4 a 14 anos de idade, com lesões simétricas de vitiligo, que foram acompanhadas por 24 semanas. Todas receberam aplicação de pomada como tacrolimus a 0,03% em formato de um adesivo alvo no lado esquerdo do corpo, duas vezes ao dia, enquanto no outro lado do corpo foi colocado um adesivo sem a solução tópica. Em seguida, todo o corpo foi irradiado com U.V.B., tudo isso se repetindo 3 vezes por semana. Os autores destacaram que a porcentagem média de repigmentação em ao final do estudo foi mais satisfatória com a terapia combinada de tacrolimus e fototerapia, e que nenhum evento adverso grave foi observado durante o período do estudo. Com base nestes resultados, os autores concluíram que o tacrolimus tópico se mostrava como uma opção terapêutica altamente eficaz e promissora para tratamento do vitiligo em crianças, cujas opções de tratamento são muito limitadas, mas que estudos de longo prazo ainda eram necessários para avaliar o risco futuro de uma possível malignidade associada à fototerapia.

Park e colaboradores (2016), avaliaram 276 pacientes com vitiligo não-segmentar, que foram tratados com laser duas vezes por semana, com pomada de tacrolimus duas vezes ao dia, ou com ambos. Como resultados, observou-se que a combinação de tacrolimus com laserterapia foi significativamente mais eficaz que o tacrolimus o laser isoladamente nos primeiros 6 meses. No entanto, esta superioridade não foi observada após os primeiros 6 meses de tratamento. Dessa forma, os autores concluíram que o tratamento combinado com o tacrolimus tópico e laser pode ser útil como terapia de indução por até 6 meses, mas a continuação dessa terapia por períodos maiores, à época, não forneceu um resultado final melhor do que a monoterapia.

Roy et al. (2016), conduziram um estudo para avaliar a eficácia do corticosteroide tópico, de um inibidor tópico da calcineurina (tacrolimus) e da combinação de ambos no tratamento do vitiligo. No período de janeiro de 2015 a dezembro de 2015, 112 pacientes recém-diagnosticados com vitiligo, com idades entre 1 e 70 anos foram designados para terapia foram incluídos no estudo. O resultado destacado foi que, a despeito da efetividade das três terapias testadas, o tacrolimus tópico isoladamente foi o fármaco mais eficaz, no tocante à redução do número de manchas vitilígoides, aumentando o percentual de repigmentação.

Cunha e colaboradores (2017), realizaram um estudo cujo objetivo resumiu-se em avaliar o uso do laser fracionado de dióxido de carbono (CO2) com solução de betametasona e ácido salicílico no tratamento de pacientes com vitiligo refratário localizado nas mãos. Na referida experimentação, cada mão foi aleatoriamente designada para receber um dos dois tratamentos, sendo um deles o laser fracionado associado à betametasona e solução de ácido salicílico, e o outro apenas a betametasona associada à solução de ácido salicílico. A conclusão dos autores afirmou que o tratamento combinado de laser fracionado de CO2, betametasona e solução de ácido salicílico foi mais eficaz do que o uso de betametasona e ácido salicílico sem o laser, mostrando-se como uma forma efetiva e segura no tratamento do vitiligo refratário.

Em uma revisão da literatura conduzida por Dillon e colaboradores (2017), que buscou avaliar a combinação de tratamentos cirúrgicos com o uso de medicamentos, foi possível identificar, por exemplo, que o uso de mometasona tópica em associação ao enxerto trouxe melhores resultados do que o enxerto isoladamente (SALDANHA; MACHADO-FILHO; PASCHOAL, 2012). Efeito semelhante também foi notado quando comparada a enxertia isolada ou associada ao uso de prednisona ou de radiação UV (LEE, DONG-YOUN; LEE; et al., 2010), a implantação de melanócitos em cultura associados ou não também à radiação UV (ZHANG et al., 2014), além de transplante de epiderme também associado ou não à radiação ultravioleta, estudo este ainda em fase de execução (NIH, 2018).

DISCUSSÃO

Avaliando a cronologia das publicações relacionadas ao tratamento do vitiligo, esta revisão identificou que, na década de 1980, surgiram os primeiros trabalhos sugerindo a aplicação isolada de corticosteroides para tratamento do vitiligo, com resultados promissores (HIGASHI; MATSUMARA; KOMAMURA, 1988). A partir da década de 1990, foram publicados os primeiros estudos relacionados à efetividade dos raios UV no tratamento das lesões vitilígoles (COCKAYNE, S. E.; MESSENGER; GAWKRODGER, 1999).

Já na década de 2000, passou a ser considerada como promissora a utilização de corticosteroides em associação à radiação U.V.A. (COCKAYNE, SARAH E.; MESSENGER; GAWKRODGER, 2002). Também na década de 2000, aparecem os primeiros relatos de utilização de laser de baixa intensidade junto a fármacos imunomoduladores, com destaque para o tacrolimus (KAWALEK; SPENCER; PHELPS, 2004), e em menor escala para o pimecrolimus. Ainda, foram observadas sugestões em artigos isolados da utilização de calcipotrieno em associação aos corticosteroides tópicos (TRAVIS; SILVERBERG, 2004; CUNHA et al., 2017), de propionato de clobetasol associado à radiação UV (LORNA et al., 2005), do pigmento de Kaliziran junto à corticoterapia (ZHOU, 2009), de corticosteroides sistêmicos e tópicos em associação (JANG et al., 2015), e de corticosteroides tópicos com oclusão do local de aplicação (BIEDERMANN, 2008; HARTMANN; BRÖCKER; HAMM, 2008).

Na década de 2010, artigos isolados sugeriram que o sulfato de zinco apresentou benefícios inferiores àqueles obtidos com a corticoterapia (YAGHOUBI; OMI DI AN; BAGHERANI, 2011), que a associação de tretinoína com corticosteroides mostrou efeito positivo na regressão das lesões do vitiligo (KWON et al., 2013), que injeções intralésionais de corticosteroides pareciam demonstrar certo grau de eficácia (WANG; KOO; LEVY, 2014), além do surgimento da recomendação de um tratamento triplo com corticoterapia sistêmica e tópica associada ao laser, assim como corticoterapia tópica associada ao laser e à radiação U.V.B. (JANG et al., 2015). Já na metade da década de 2010, surgiram os estudos com a utilização dos inibidores calcineurina para tratamento do vitiligo, demonstrando a eficácia do tratamento especialmente quando associado à fototerapia (BIEDERMANN, 2008; DANG et al., 2016; HARTMANN; BRÖCKER; HAMM, 2008; ROY et al., 2016).

Assim, depreende-se que o tratamento do vitiligo é bastante amplo, variando desde monoterapia até associação de métodos. A abordagem deve ser individualizada, a depender da condição clínica do paciente e da facilidade ou não ao acesso às tecnologias (BISHNOI et al., 2018). A utilização de imunomoduladores tópicos, especialmente o tacrolimus, associado à laserterapia de baixa potência, é o tratamento mais utilizado pelos autores para remissão do vitiligo. Essa associação parece apresentar melhores resultados do que a utilização dos imunomoduladores isoladamente (KAWALEK; SPENCER; PHELPS, 2004; PASSERON et al., 2004; JANG et al., 2015; PARK et al., 2016).

Para o futuro, existem estudos vigentes associados ao implante de melanócitos em cultura visando estagnar e repigmentar as lesões vitilígoles (ZHANG et al., 2014). Dessa forma, uma nova revisão da literatura abordando os resultados provenientes desses trabalhos poderão complementar os resultados apresentados neste trabalho.

CONCLUSÃO

A utilização do imunomodulador tacrolimus associado ao laser de baixa potência mostrou-se como o tratamento mais utilizado na atualidade para o tratamento das lesões vitilíginas. A utilização dos inibidores de calcineurina também tem apresentado resultados promissores. Para o futuro, a implantação de melanócitos no local da lesão, assim como os transplantes de epiderme poderão contribuir para o sucesso no tratamento das lesões características dos pacientes portadores de vitiligo.

REFERÊNCIAS

- BARMAN, K. D.; KHAITAN, B. K.; VERMA, K. K. A Comparative Study of Punch Grafting Followed by Topical Corticosteroid Versus Punch Grafting Followed by PUVA Therapy in Stable Vitiligo. *Dermatologic Surgery*, v. 30, n. 1, p. 49-53, 2004.
- BIEDERMANN, T. Penetration Pushes Pigmentation in Vitiligo: Calcineurin Inhibitors Under Occlusion. *Acta Dermato-Venerologica*, v. 88, n. 5, p. 436-437, 2008.
- BISHNOI, A. et al. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 5, p. 1509, 2018.
- BREUNIG, J.; ALMEIDA, H.; DUQUIA, R. Combined use of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors in the treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 66, n. 4, p. AB178, 2012.
- COCKAYNE, S. E.; MESSENGER, A. G.; GAWKRODGER, D. J. Vitiligo treated with a topical corticosteroid: children do better than adults. *British Journal of Dermatology-supplement*, v. 141, p. 75-75, 1999.
- COCKAYNE, SARAH E.; MESSENGER, A. G.; GAWKRODGER, D. J. Vitiligo treated with topical corticosteroids: Children with head and neck involvement respond well*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 46, n. 6, p. 964-965, 2002.
- CUNHA, P. R. et al. New approach in the treatment of refractory vitiligo: CO2 laser combined with betamethasone and salicylic acid solution. *Dermatologic therapy*, v. 30, n. 1, p. e12410, 2017.
- DANG, Y.-P. et al. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis. *Dermatologic Therapy*, v. 29, n. 2, p. 126-133, 2016.
- DAYAL, S.; SAHU, P.; GUPTA, N. Treatment of Childhood Vitiligo Using Tacrolimus Ointment with Narrowband Ultraviolet B Phototherapy. *Pediatric dermatology*, v. 33, n. 6, p. 646-651, 2016.
- DIAS, A. et al. Clinical and Epidemiological Study of Vitiligo Patients at a Dermatology Service in Northern Brazil. *International Archives of Medicine*, v. 11, 2018. Disponível em: <<http://www.imedicalsociety.org/ojs/index.php/iam/article/view/2825>>.
- DILLON, A. B. et al. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v. 10, n. 1, p. 15-28, 2017.
- FERRAZ, R. R. N. Como inserir citações e listar as referências do meu trabalho acadêmico de maneira automatizada? *Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simplés mortais*. Erechim: Deviant, 2016a. p. 313.
- FERRAZ, R. R. N. Refinamento de Referencial Teórico: como encontrar artigos científicos de qualidade para a confecção de trabalhos acadêmicos. *Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simplés mortais*. Erechim: Deviant, 2016b. p. 313.
- HARTMANN, A.; BRÖCKER, E.-B.; HAMM, H. Repigmentation of pretibial vitiligo with calcineurin inhibitors under occlusion. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 6, n. 5, p. 383-385, 2008.
- HARZING, A.-W. Publisher Perish. Disponível em: <<https://harzing.com/resources/publisher-perish>>. Acesso em: 25 ago. 2017.
- HIGASHI, N.; MATSUMARA, T.; KOMAMURA, H. Treatment of Vitiligo with Topical Corticosteroid. *Skin research*, v. 30, n. 1, p. 90-96, 1988.

- HUI-LAN, Y. et al. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatric dermatology*, v. 26, n. 3, p. 354-356, 2009.
- JANG, Y. H. et al. Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo. *Annals of dermatology*, v. 27, n. 1, p. 104-107, 2015.
- KAWALEK, A. Z.; SPENCER, J. M.; PHELPS, R. G. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatologic surgery*, v. 30, n. 2, p. 130-135, 2004.
- KWON, H. B. et al. The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study. *J Drugs Dermatol*, v. 12, n. 4, p. e63-7, 2013.
- LEE, DONG-YOUN; KIM, C.-R.; et al. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: Need for early treatment in vitiligo. *The Journal of Dermatology*, v. 37, n. 12, p. 1057-1059, 2010.
- LEE, DONG-YOUN; LEE, K.-J.; et al. Segmental vitiligo treated by the combination of epidermal grafting and systemic corticosteroids. *Dermatologic Surgery*, v. 36, n. 4, p. 575-576, 2010.
- LI, L. et al. Triple combination treatment with fractional CO2 laser plus topical betamethasone solution and narrowband ultraviolet B for refractory vitiligo: a prospective, randomized half-body, comparative study. *Dermatologic therapy*, v. 28, n. 3, p. 131-134, 2015.
- LORNA, F. M. et al. Comparison between narrow-band UVB with topical corticosteroid and narrow-band UVB with placebo in the treatment of vitiligo: A randomized controlled trial. *Journal of the Philippine Dermatological Society*, v. 14, n. 1, p. 17-25, 2005.
- NIH. National Institutes of Health. Bethesda, MD: Clinical trials.gov, 2018
- PARK, O. J. et al. A combination of excimer laser treatment and topical tacrolimus is more effective in treating vitiligo than either therapy alone for the initial 6 months, but not thereafter. *Clinical and experimental dermatology*, v. 41, n. 3, p. 236-241, 2016.
- PASSERON, T. et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Archives of dermatology*, v. 140, n. 9, p. 1065-1069, 2004.
- ROY, P. et al. Effectiveness of Topical Corticosteroid, Topical Calcineurin Inhibitors and Combination of Them in the Treatment of Vitiligo. *Mymensingh medical journal: MMJ*, v. 25, n. 4, p. 620-627, 2016.
- SALDANHA, K.; MACHADO-FILHO, C.; PASCHOAL, F. Action of topical mometasone on the pigmented halos of micrografting in patients with vitiligo. *An Bras Dermatol*, v. 87, p. 685-690, 2012.
- SASSI, F. et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *British Journal of Dermatology*, v. 159, n. 5, p. 1186-1191, 2008.
- SINGH, H. et al. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Mini-pulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. *Dermatology*, v. 231, n. 3, p. 286-290, 2015.

TRAVIS, L. B.; SILVERBERG, N. B. Calcipotriene and Corticosteroid Combination Therapy for Vitiligo. *Pediatric Dermatology*, v. 21, n. 4, p. 495-498, 2004.

WANG, E.; KOO, J.; LEVY, E. Intraleisional corticosteroid injections for vitiligo: a new therapeutic option. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 71, n. 2, p. 391-393, 2014.

WONG, R.; LIN, A. N. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *International Journal of Dermatology*, v. 52, n. 4, p. 491-496, 2013.

YAGHOUBI, R.; OMIDIAN, M.; BAGHERANI, N. Original article title: "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial". *BMC Dermatology*, v. 11, n. 1, p. 7, 2011.

ZHANG, D. et al. A randomized controlled study of the effects of different modalities of narrow-band ultraviolet B therapy on the outcome of cultured autologous melanocytes transplantation in treating vitiligo. *Dermatologic Surgery*, v. 40, n. 4, p. 420-426, 2014.

ZHOU, S. Observation on Therapeutic Effects of Compound Kaliziran Tincture combined with Glucocorticoid on Vitiligo. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*, v. 31, n. 2, p. 152, 2009.

ZOTERO. Zotero | Home. Disponível em: <<https://www.zotero.org/>>. Acesso em: 23 ago. 2018.