

Estratégias terapêuticas e atualizações no tratamento de vitiligo

Therapeutic strategies and updates for treatment of vitiligo

Cecília Silva de Paula Faria¹, Lívia Silva de Paula Faria², Lorena Bretas Stelzer Tavares¹, Lorena Fernandes Melo¹, Cecília Lopes Nobre², Juliano Leonel Thiesen³

RESUMO

O vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, cuja patogênese ainda não é totalmente esclarecida. Apesar de não apresentar complicações funcionais no organismo dos pacientes acometidos, o vitiligo pode resultar em um grande impacto psicossocial. Desse modo, é importante que os médicos saibam como conduzir o tratamento dessa patologia. O objetivo deste estudo foi documentar as terapias disponíveis para o tratamento do vitiligo, assim como apontar pesquisas que relataram a utilização dessas opções terapêuticas e os dados resultantes. As terapias abordadas foram corticoides tópicos e sistêmicos, fototerapia e fotoquimioterapias, antioxidantes, imunomoduladores, fenilalanina, despigmentação, procedimentos cirúrgicos e novas abordagens. A monoterapia parece ser menos eficaz no tratamento do vitiligo. A associação de medicação tópica e/ou sistêmica com o uso da fototerapia ultravioleta B de banda estreita parece ser o padrão-ouro para a repigmentação da pele dos pacientes. Medicamentos novos estão em estudo, porém sua eficácia e o estudo dos possíveis efeitos colaterais, principalmente a longo prazo, têm que ser melhores investigados. É necessário que o médico dermatologista, em conjunto com o paciente, escolha a melhor terapia dentre as disponíveis, de acordo com critérios clínicos e a possibilidade de acesso ao tratamento pelo portador. O acompanhamento e a abordagem por uma equipe multiprofissional também são importantes.

Descritores: Vitiligo; Autoimunidade; Terapêutica

ABSTRACT

Vitiligo is a complex dermatological disorder, whose pathogenesis has not yet been fully elucidated. Although it does not present functional complications in the affected patients' body, vitiligo can result in a great psychosocial impact. Therefore, it is important that physicians know how to conduct its treatment. This study aimed at documenting the available therapies for the treatment of vitiligo, as well as pointing out studies reporting the use of these therapeutic options and their resulting data. The therapies addressed were topical and systemic corticosteroids, phototherapy, and photochemotherapies, antioxidants, immunomodulators, phenylalanine, depigmentation, surgical procedures, and new approaches. Monotherapy appears to be less effective in the treatment of vitiligo. The combination of topical and/or systemic medication with the use of narrowband ultraviolet B phototherapy seems to be the gold standard for the patients' skin repigmentation. New drugs are under study, but their effectiveness and study of possible side effects, especially in the long run, have to be better investigated. It is necessary that the dermatologist, together with the patient, choose the best therapy among those available, according to clinical criteria and the possibility of access to treatment by the patient. Monitoring and approach by a multi-professional team is also important.

Keywords: Vitiligo; Autoimmunity; Therapeutics

¹ Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.

² Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, MG, Brasil.

³ Clínica Ciência Medicina Diagnóstica, Florianópolis, SC, Brasil.

Data de submissão: 12/7/2019. **Data de aceite:** 25/8/2019.

Autor correspondente: Cecília Silva de Paula Faria. Rua João Patrício de Araújo, 179 – Veneza. CEP: 35164-251 – Ipatinga, MG, Brasil – Tel.: 55 (31) 97565-3564 – E-mail: ceciliafaria17@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.

Coleta, análise e interpretação de dados: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.

Redação e revisão crítica do manuscrito: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose adquirida caracterizada por máculas ou manchas discrômicas e/ou acrômicas, ocasionadas pela destruição dos melanócitos epidérmicos, atingindo cerca de 1% a 4% da população mundial, sem preferência de etnia. Sua patogênese ainda não é totalmente elucidada, porém trata-se de doença autoimune associada à formação de anticorpos contra melanócitos, com mecanismo de herança poligênica.^{1,2} Apesar de não apresentar complicações funcionais no organismo dos pacientes acometidos, o vitiligo pode resultar em um grande impacto psicossocial, prejudicando de forma relevante a qualidade de vida do indivíduo, já que as áreas mais comuns de serem acometidas são a face e pescoço.^{2,3}

Dessa forma, além do acompanhamento psicológico dos pacientes acometidos, o tratamento da doença é outro ponto importante para resultados satisfatórios na qualidade de vida dos indivíduos. A terapia, entretanto, varia entre países e possui variáveis, como o tipo de pele e a facilidade de acesso às terapias disponíveis.

Assim, o objetivo deste trabalho é documentar as terapias disponíveis para o tratamento do vitiligo, assim como apontar estudos que relataram a utilização dessas opções terapêuticas e os dados resultantes nesses trabalhos. Entre as terapias abordadas, é possível citar os corticoides tópicos e sistêmicos, fototerapia e fotoquimioterapias, antioxidantes, imunomoduladores, fenilalanina, despigmentação, procedimentos cirúrgicos e novas abordagens.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. As buscas deste estudo foram realizadas em artigos científicos publicados em revistas de renome internacional provenientes de três bases de dados: PubMed®, SciELO e Google Scholar, sendo as referências duplicadas excluídas. Livros-texto de dermatologia foram pesquisados para a revisão, estudo da patologia, mecanismos de ação e na pesquisa dos tratamentos consolidados. Não houve limite de tempo de publicação para o levantamento das estratégias terapêuticas. Para as atualizações de tratamento, no entanto, foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2018. Em relação aos idiomas, foram escolhidas as referências escritas em inglês, português ou espanhol. Os termos utilizados para a busca de dados foram “tratamento do vitiligo”, “revisão em vitiligo”, “vitiligo” e “terapia” nos idiomas citados.

RESULTADO E DISCUSSÃO

TERAPIAS CLÍNICAS

Corticoesteroides tópicos

Os corticosteroides são um grupo de medicamentos semelhantes a hormônios, como a cortisona, que são produzidos pelas glândulas suprarrenais. Cremes com corticoesteroides podem ser úteis na repigmentação das lesões limitadas, particularmente se aplicados nos estágios iniciais da doença, e constituem a primeira linha de tratamento para crianças, além daqueles que possuem um componente inflamatório, mesmo que subclínico. Esse tratamento apresenta boa resposta pelo fato de a doença estar ligada à autoimunidade contra os melanócitos.⁴ O uso tópico dos corticosteroides fluorados de média e alta potência deve ocorrer entre 1 a 2 meses, pois, em tempo superior, podem surgir efeitos colaterais, como atrofia da pele, estrias, telangiectasia, hirsutismo e erupção acneiforme.⁵

A utilização de corticosteroides por via sistêmica é recomendada quando há uma progressão rápida das lesões de vitiligo. Tem sido relatada a diminuição dos títulos dos anticorpos contra melanócitos e da atividade do complemento mediado por autoanticorpos contra melanócitos em pacientes que fizeram uso dessa opção terapêutica, mas os cuidados quanto aos efeitos colaterais também são importantes.⁶ Devido aos efeitos tóxicos, esses fármacos devem ser usados com cautela em forma de pulso e em doses mínimas.⁷

Para aumentar a velocidade do início da repigmentação, garantir estabilidade de pigmentação e minimizar os efeitos colaterais do uso de corticosteroides, sugere-se a associação de uso tópico de um corticosteroide com calcipotriol – um derivado sintético do calcitriol, uma forma da vitamina D.⁸

Dentre as principais vantagens, podem-se citar a facilidade do tratamento (podendo ser de aplicação própria pelo paciente), a altas taxas de adesão e o baixo custo associado à terapia. Como desvantagens, citam-se possível recorrência das lesões e os efeitos colaterais citados anteriormente.⁹

PUVA

A junção de componentes químicos psoralênicos (conjunto de hidrocarbonetos tricíclicos com benzopireno) mais exposição à radiação ultravioleta A (UVA; 320nm a 400nm) é denominada de fotoquimioterapia (PUVA terapia). Essa combinação foi desenvolvida na década de 1940, por um médico egípcio, como alternativa de tratamento ao vitiligo, porém posteriormente seu uso foi expandido para outras doenças dermatológicas.⁹

Considerando a relação de linfócitos T na patogênese do vitiligo, estudos sugerem que a PUVA induza a diminuição dessas células, que expressam o antígeno linfocitário cutâneo – uma glicoproteína de superfície relacionada com a destruição dos melanócitos –, permitindo a recuperação da melanogênese, além de envolver a fotoconjugação dos psoralenos ao DNA, levando a proliferação dos melanócitos, aumento da síntese de tirosinase, formação e melanização de melanossomas e aumento da transferência de melanossomas para queratinócitos.^{9,10}

São necessários de 1 a 3 anos de tratamento com PUVA para se obterem bons resultados, o que configura uma desvantagem, além de apresentar uma das maiores taxas de efeitos adversos entre os tratamentos não cirúrgicos, como náusea, vômitos, reações fototóxicas e um risco teórico aumentado de câncer de pele a longo prazo.^{11,12}

Apesar desses mecanismos, a repigmentação com PUVA varia muito, e os tipos de pele mais escura apresentam melhor resposta; a repigmentação total é alcançada em poucos casos. Ainda, o vitiligo segmentar e os casos de progressão rápida das lesões não demonstram boas taxas de resposta, como no vitiligo generalizado.^{11,12}

Uma alternativa ao uso de psoralenos é a utilização da quelina como fotossensibilizador na fotoquimioterapia. A quelina é um furocromo extraído de uma planta chamada *Ammi visnaga* e apresenta menor fototoxicidade em relação aos psoralenos, bem como sua utilização pode ocorrer em tratamentos domésticos ou até mesmo com luz solar natural. Apesar desses benefícios, não foram demonstradas diferenças nas taxas de repigmentação quando comparada com a PUVA convencional, e seu uso tem diminuído com o decorrer dos dias.¹³

Pode ser utilizada, também, a PUVA tópica. O metoxipsoralen na concentração de 0,1% é o mais frequente psoraleno utilizado no tratamento do vitiligo. Deve ser aplicado nas áreas acometidas 30 a 60 minutos antes da exposição à radiação. A dose inicial de UVA deve ser 0,25J/cm², com aumento de 0,12 a 0,25J/cm² até que o eritema seja atingido. A principal complicação dessa terapia é o aparecimento de reações bolhosas fototóxicas nesses pacientes. Para tal, ele deve ser bastante esclarecido sobre a importância do uso de fotoprotetores de amplo espectro, a partir do momento da utilização.⁴

Ultravioleta B de banda estreita e microfototerapia ultravioleta B

A radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita (311nm) é considerada por muitos pesquisadores como a primeira escolha para a maioria dos pacientes. Isso devido a uma metanálise de 1999, que demonstrou ser este

o tratamento mais seguro e efetivo para vitiligo generalizado.¹⁴ Esse tratamento consiste na utilização de radiação UVB de espectro estreito, que age diretamente nos queratinócitos, estimulando modificações estruturais e funcionais, além de aumentar a produção de citocinas imunossupressoras que induzem a migração e a propagação dos melanócitos.¹⁵

Essa terapia ganhou bastante popularidade, devido à sua segurança, pelo fato de não causar lesão ao DNA celular e ser menos eritematogênica, por induzir resposta mais rápida que a PUVA, por não envolver o uso de fármacos e por seu menor custo.¹⁶ Esse tratamento tem sido estudado para substituir o UVB de amplo espectro, já que este leva a reações adversas mais importantes e neoplásicas, por suas altas doses e longo tempo de tratamento.¹⁷

Uma modificação da terapia UVB de banda estreita é a microfototerapia UVB, na qual o feixe de luz é direcionado apenas para áreas focais, usando um sistema de transferência da radiação UV por um cabo flexível de luz, podendo ser melhor utilizado no tratamento de vitiligo segmentar. Por expor os pacientes a uma menor dose de radiação, é o tratamento de escolha para casos com lesões em menos de 30% da superfície corporal e para crianças. Como desvantagem, pode ser citada a necessidade de um equipamento caro e profissionais treinados para a operação.^{12,18,19}

A utilização de terapias com luz permanece como a intervenção mais comum no tratamento para vitiligo, seja em monoterapia ou em combinação com outras terapias, inclusive em crianças.¹²⁻²⁰

Luz monocromática de excimer

O *excimer laser* é uma energia luminosa que funciona próximo do comprimento (308nm) de onda dos raios UVB e estimula a produção de melanina da pele.²¹ Assim como as demais fototerapias, os melhores resultados de repigmentação são observados em lesões na face. Estudos comparativos evidenciaram que o *excimer laser* apresenta efeitos biológicos e clínicos similares e, muitas vezes, superiores aos da fototerapia com UVB de banda estreita (NBUVB), inclusive por demonstrar respostas em menor prazo.^{12,22,23}

Uma vantagem de fototerapia com o *excimer laser* é a aplicação de alta intensidade de radiação apenas na pele afetada, protegendo a pele sã de danos pelo UV, limitando, assim, a hiperpigmentação da pele adjacente à lesão, comumente observada com outras formas de fototerapia. Além disso, o aparelho *excimer laser* possui braço articulado, facilitando o acesso a lesões em áreas com dobras de pele e mucosas.²⁴

Laser HeNe

O laser HeNe é um laser de hélio e neônio, com baixa energia, que emite radiação no espectro da luz visível (632,8nm). Estudos demonstram que, além de modulação dos queratinócitos, fibroblastos e melanoblastos, o tratamento induz a síntese do fator de melanócitos relacionados com o crescimento, estimulando a proliferação de melanócitos.²⁵

Fenilalanina tópica e sistêmica

A fenilalanina é um aminoácido essencial, precursor da tirosina, que participa da síntese de melanina. O tratamento do vitiligo com fenilalanina em aplicação tópica ou por via oral vem sendo abordado com resultados promissores. Sua principal vantagem está relacionada em não ser fototóxica e induzir tolerância à exposição solar em peles hipocrômicas, as quais usualmente tendem a se queimarem com mais facilidade.²⁶

A ação da fenilalanina é de grande valia, segundo Cormane et al.,²⁷ que propuseram que esta é capaz de inibir a produção de anticorpos citolíticos e de estimular a atividade dos melanócitos, permitindo que a radiação solar estimule a migração dessas células.^{4,28,29}

A principal desvantagem em sua utilização é a restrição de uso, já que é contraindicada para pessoas com fenilcetonúria, câncer de pele, disfunção hepática ou renal, gravidez, lactação, radioterapia ou que tiveram exposição ao arsênio.⁴

Antioxidantes

Muitos estudos mostram que, em pacientes portadores de vitiligo, o estresse oxidativo pode ser o gatilho para a desregulação do sistema imunológico nos que são geneticamente vulneráveis, levando ao desenvolvimento da doença. Um desequilíbrio foi observado na epiderme e sangue de pacientes portadores, resultado do aumento de espécies reativas de oxigênio, peróxido de hidrogênio e radicais livres, juntamente de um comprometimento do funcionamento do sistema antioxidante, criando, então, um ambiente pró-oxidante, que resulta em disfunção ou morte dos melanócitos.³⁰ A ocorrência de estresse oxidativo celular durante a progressão do vitiligo é a razão para a administração tópica ou sistêmica de antioxidantes. Além disso, estudos têm demonstrado que as pessoas com vitiligo são, muitas vezes, deficientes em certas vitaminas, como ácido fólico, vitamina B12, cobre e zinco.³¹

Creme com pseudocatalase, vitamina E, vitamina C, ubiquinona (coenzima Q10), ácido lipoico, *Polypodium leucotomos* (PL), combinação dismutase/superóxido catalase e *Ginkgo biloba* são antioxidantes que têm sido utilizados isoladamente ou, mais frequentemente, em

combinação com fototerapia. A administração de antioxidantes antes ou durante a fototerapia visa neutralizar o estresse oxidativo induzido pela própria radiação UV, aumentando sua eficácia.¹³

Alguns estudos têm mostrado que o ácido fólico e a exposição ao sol podem ajudar repigmentação da pele quando utilizados em conjunto.^{32,33}

O uso de vitamina E em conjunto com UVB de banda estreita apresenta as melhores taxas de repigmentação, quando comparado ao uso de UVB banda de estreita em monoterapia.³⁴

A utilização de creme com pseudocatalase ainda é controversa. Um estudo apresentou que pacientes com vitiligo tinham baixos níveis de catalase na epiderme em associação com o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Assim, o uso de um creme tópico com pseudocatalase e cálcio, combinado com a terapia UVB, mostrou que o processo de despigmentação estabilizou em todos os pacientes, e os primeiros sinais de repigmentação foram observados após 2 a 4 meses. Porém, trabalhos com poucos pacientes demonstraram que a combinação de uso de creme de pseudocatalase e UVB banda estreita não induziram mudanças significativas quando comparados ao grupo com placebo.³⁵

Um estudo italiano tratou 35 pacientes com vitiligo não segmentar com UVB + antioxidantes orais (duas pílulas contendo ácido alfaipoico, vitamina C, vitamina E, ácidos graxos poli-insaturados e cisteína monoidratado) ou placebo. Depois de 6 meses, o grupo com tratamento obteve 47% de repigmentação significativa em comparação a 18% do placebo.³⁶

Evidências recentes sugerem que as minociclinas possuem efeitos antioxidantes e podem potencialmente ter algum benefício no vitiligo.²

Extrato de placenta humana

A melagenina foi primeiramente usada em Cuba na década de 1970 para o tratamento do vitiligo, psoríase e alopecia. Trata-se de um extrato hidroalcolico de placenta humana, cujo agente ativo é a alfafetoproteína.³⁷

Em 2002, Zhao et al.³⁸ demonstraram possível atividade *in vitro* da melagenina como agente modulador da proliferação e da diferenciação dos melanoblastos. Esses achados corroboram os resultados encontrados em um estudo indiano, que demonstram potencial mitogênico *in vitro* e potencial na melanogênese *in vitro* e *in vivo* ao extrato de placenta humana.³⁹ Por fim, outro estudo chinês concluiu que a melagenina pode ser uma terapia eficaz e segura no tratamento de crianças com vitiligo no couro cabeludo.⁴⁰

Polypodium leucotomos

O extrato da samambaia PL tem mostrado diversos benefícios para a pele, devido à presença de numerosos compostos com propriedades benéficas e atividades antioxidante, imunomoduladora e fotoprotetora, incluindo os ácidos p-cumárico, ferúlico, cafeico, vanílico, 3,4-di-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, 4-hidroxicinâmico, 4-hidroxicinamoilquinico e clorogênico, atuando, portanto, no vitiligo.⁴¹⁻⁴³ Em pacientes tratados com esse extrato, houve normalização da quantidade de linfócitos e, além disso, foi possível observar diminuição dos níveis de fator de necrose tumoral e interleucina 6, substâncias as quais interferem no funcionamento dos melanócitos e promovem atração linfocitária.⁴²

Em 1989, Mohammad⁴⁴ publicou um trabalho relatando o uso do extrato de PL no tratamento de 22 portadores de vitiligo por 5 meses e observou a remissão da doença em todos os pacientes. Já em 2006, Reyes et al.⁴⁵ conduziram um estudo duplo-cego e placebo-controlado com 19 pacientes com vitiligo generalizado, em que os participantes foram tratados com PUVA e placebo ou PUVA e PL e avaliados após 12 semanas. Os resultados demonstraram que a porcentagem de pacientes com mais de 50% de repigmentação da pele foi significativamente maior em pacientes tratados com PUVA/PL quando comparadas aos pacientes tratados com PUVA/placebo.⁴⁴

De outro modo, Middelkamp-Hup et al.⁴⁶ investigaram se a associação do uso do extrato de PL com UVB de banda estreita resultaria em melhores resultados que o tratamento exclusivo com a fototerapia. Dentre os 55 pacientes tratados randomicamente pela combinação UVB de banda estreita e PL ou UVB banda de estreita e placebo, observou-se, após 26 semanas, que a combinação de terapias apresentou melhora significativa em relação ao grupo que recebeu placebo, quando as lesões se apresentavam na cabeça ou pescoço. Além disso, foi relatado que esse efeito foi mais evidente em pacientes com pele clara. A melhora nos resultados do tratamento do vitiligo com a combinação UVB de banda estreita e PL também foi observada em um estudo de Pacifico et al.,⁴⁷ cuja taxa de resposta e a extensão de repigmentação foi de 47,8%, ou seja, superior aos 22% encontrados no grupo de tratado somente com UVB banda estreita.

Os benefícios parecem ser maiores em tipos de pele clara, e os efeitos adversos são raros, mas incluem prurido leve e transtornos gastrintestinais.³⁰

Dessa forma, os estudos demonstram que a utilização do extrato de PL como tratamento principal ou adjuvante ao vitiligo parece ser promissora.

Imunomoduladores (inibidores da calcineurina e imunossupressores)

Dentre o arsenal de terapias para o vitiligo, surgem os imunomoduladores que se tornam promissores, quando considerada a teoria autoimune envolvida na patogênese da doença.⁴⁸⁻⁵⁰ Entretanto, as terapias imunossupressoras não se mostraram significativamente benéficas, existindo apenas casos individuais ou de pequenos estudos relatados.

Na década de 1970, os imunomoduladores já eram escolhas para tratamento de psoríase, pênfigo, lúpus eritematoso e, dessa forma, em 1979, Gokhale⁵¹ conduziu um estudo com uso de ciclofosfamida em pacientes com vitiligo (n=33), que teve como resultado a melhora de 82% dos pacientes, apresentando repigmentação até de áreas como dorso dos pés, calcanhares e lábios, normalmente de difícil pigmentação. Em outros trabalhos, foi possível observar, inclusive, na utilização de ciclofosfamida e combinação com dexametasona em pulso-terapia, a repigmentação da pele em um paciente com vitiligo universal resistente ao tratamento com esteroides sistêmicos.⁵²

Estudos que avaliam o uso de ciclosporina estão em falta. Um artigo indicou que seu uso, em uma dose de 6mg/kg/dia, teve mínima ou moderada resposta, porém apenas em um sexto da amostra.⁵³

Um estudo utilizando metotrexato 25mg por semana durante 6 meses com seis pacientes com vitiligo generalizado falhou ao mostrar benefícios. Entretanto, recentemente, Garza-Mayers et al.⁵⁴ relataram um ensaio bem-sucedido utilizando metotrexato, em uma dose de 12,5mg a 25mg por semana, para tratamento de vitiligo. Os autores utilizaram três pacientes e conseguiram notar melhora em 6 semanas até 14 meses. Por isso, são necessários estudos que descubram o real o mecanismo preciso de ação da droga, a dose média necessária para a ação e se uma dose de manutenção é exigida ou não.

Doses pequenas (0,6mg/kg a 0,75mg/kg ao dia) de azatioprina são benéficas, com melhor repigmentação após 4 meses utilizando-a com PUVA se comparada a PUVA isolada.⁵⁵

Além disso, a comunidade científica tem apresentado que a utilização de infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico) é capaz de induzir melhora em pacientes com vitiligo. Essa resposta está associada com a capacidade do anticorpo de bloquear a atividade de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o qual tem sido associado com interferência na melanogênese no vitiligo. Dessa forma, Simón et al.⁵⁶ apresentaram o caso de um paciente de 24 anos com espondilite anquilosante e vitiligo generalizado que fez uso de infliximabe em um protocolo terapêutico que durou 10 meses. Após esse

período, o paciente apresentou, além da melhora do quadro de espondilite anquilosante, a repigmentação de algumas áreas, as quais não tinham melhorado mesmo após a utilização de outras terapias sugeridas para o tratamento de vitiligo. Em contrapartida, Carvalho et al.⁵⁷ relataram o caso de uma paciente de 46 anos, diabética, com artrite reumatoide, que começou a fazer uso de infliximabe e, após 2 meses da utilização do fármaco, desenvolveu lesões esbranquiçadas na pele, compatíveis com o diagnóstico de vitiligo, e que não obteve melhora, mesmo após o uso de fenilalanina, clobetasol, vitamina E e PL. Dessa forma, é possível verificar que há controvérsias na utilização de infliximabe no tratamento de vitiligo, sendo importante mais estudos para verificar sua atividade.

Atualmente, os imunomoduladores de uso tópico são considerados uma boa opção terapêutica, principalmente em pequenas áreas afetadas, como as pálpebras e a genitália. Possuem efeitos parecidos com os corticosteroides, diferenciando apenas na menor chance de reação adversa.⁵⁰ O uso de tacrolimus, outro imunomodulador, vem mostrando eficácia no vitiligo desde 2002, sendo os melhores resultados observados na face e nas áreas fotoexpostas. Essa droga inibe a calcineurina e afeta a ativação/maturação de células T e, subsequentemente, interfere na produção de citocinas, como o TNF. Além disso, o aumento da migração e a diferenciação de melanócitos também foram descritos durante sua utilização. É particularmente eficaz no rosto e no pescoço, quando usado em combinação com fototerapia ou curativos oclusivos. Deve ser aplicado duas vezes por dia durante, no mínimo, 6 meses. Seu custo geralmente limita seu uso na doença generalizada.^{2,58-64}

O pimecrolimus é uma outra opção de inibidor de calcineurina, que também tem mostrado ser um tratamento seguro. Possui poucos efeitos colaterais, principalmente se comparado ao uso tópico de corticosteroides em áreas periorbitais e genitais de crianças. Entretanto, apesar de sua segurança terapêutica, os estudos de eficácia como monoterapia são bastante controversos, com relatos de bons resultados ou sem alteração significativa em relação a grupos tratados com placebo.^{65,66}

Despigmentação

A despigmentação é reservada para pacientes com doença resistente ou extensiva e deve ser muito discutida com o paciente antes de iniciada. Ainda não é consenso quando deve ser indicada, mas geralmente é oferecido quando 50% a 60% da área de superfície da pele está envolvida ou quando há grande parte exposta acometida, além de ser importante avaliar aqueles pacien-

tes que consideram que essa patologia afeta bastante sua fisionomia e convivência social.^{2,25,67}

Essa terapia consiste na destruição dos melanócitos sadios existentes no restante da pele que não está acometida pelo vitiligo, sendo considerada uma técnica simples, porém demanda de bastante tempo de tratamento (cerca de 2 anos). Por não ser tão bem suportada, a terapia não é indicada para uso em crianças.²⁵⁻⁶⁸ São utilizados, para o tratamento, o éter monobenzílico de hidroquinona (MBEH), o éter monometílico de hidroquinona, o fenol 88%, o *laser* e a crioterapia.²

Embora o mecanismo de ação da MBEH permaneça desconhecida, a hipopigmentação já é notada depois de 3 meses do uso, e a despigmentação completa ocorre com 12 meses. Deve ser iniciada de forma gradual, primeiramente em uma concentração baixa (podendo ser reduzida até 5%, se dermatite de contato) e, se nenhuma resposta for notada, aumentar para 20% a 40% de concentração. Se utilizado o éter monometílico de hidroquinona, é importante saber que seu resultado é mais lento que o MBEH, ocorrendo em cerca de 4 meses. Os efeitos adversos incluem queimadura leve, prurido, leucodermia e repigmentação após exposição ao sol.²

A terapia a *laser* é uma alternativa atrativa e ganha espaço quando comparada ao tempo de ação e os eventos adversos da despigmentação química, principalmente se apenas áreas pequenas são solicitadas. Vários *lasers* têm sido relatados como úteis, incluindo o Q-switched 694-nm, ruby laser (QSRL) e o Q-switched 755-nm alexandrite laser (QSAL).⁶⁷ Em casos que os cremes descolorantes não apresentam boas taxas de resposta ou para uso na face (requer uma despigmentação rápida), sugere-se a utilização do laser de Ruby QS (694nm), que atua por fototermólise e de forma seletiva sobre os melanosomas de melanócitos e queratinócitos.⁶⁹

Clamufagem e micropigmentação

O conceito de camuflagem de pele surgiu durante a Segunda Guerra Mundial, quando cirurgiões plásticos buscavam preparações com coloração da pele que fossem duráveis para auxiliar na ocultação das cicatrizes de queimaduras.⁷⁰ Posteriormente, essa técnica começou a ser utilizada para o tratamento de pacientes com vitiligo que não alcançam resultados completos ou imediatos de repigmentação.

A camuflagem no vitiligo pode ser classificada em camuflagem temporária e permanente. A camuflagem temporária consiste na utilização de produtos cosméticos como pós, emulsões e líquidos, para esconder as lesões causadas pelo vitiligo, semelhante a maquiagens. A camuflagem permanente, que pode ser realizada pela micropigmentação, é um procedimento definitivo.⁷⁰

A camuflagem temporária, além de permitir a utilização direta pelo paciente, por meio de produtos de uso diário e pessoal, também propicia que a correspondência de cor entre a pele íntegra e a pele com vitiligo seja homogênea.⁷⁰ Como um exemplo de camuflagem temporária, pode ser citado o uso de autobronzeadores, compostos por dihidroxiacetona (DHA). A DHA é um açúcar capaz de reagir com os aminoácidos da camada córnea da pele, induzindo a produção de componentes coloridos (melanoidinas), que mudam de amarelo para castanho, dando um efeito de pele bronzeada à pele.⁷¹

Na camuflagem permanente, a micropigmentação consiste de uma modificação da técnica de tatuagem definitiva para os olhos, utilizando-se o pigmento de ferro oxidado para cobrir permanentemente a região afetada pelo vitiligo.⁴ Porém, uma das limitações dessa técnica é a correspondência da cor exata entre a pele e o pigmento, sendo observados melhores resultados em pacientes com pele escura.⁷² Assim como as tatuagens, reações adversas, como hipersensibilidade alérgica granulomatosa, liquenoide e pseudolinfomatosa, podem acontecer, no entanto, estão mais associadas com a utilização de pigmentos com coloração vermelha, amarela, verde e azul. Por ser um procedimento fácil, com resultados imediatos e duradouros, é uma opção segura e eficaz para o tratamento estético do vitiligo em locais como lábios.⁷³

As técnicas de camuflagem, quando aplicadas corretamente, podem ajudar a melhorar consideravelmente a aparência dos pacientes, resultando em melhora da autoestima e da qualidade de vida.⁷⁰

***Brosimum gaudichaudii* Trécul**

O *Brosimum gaudichaudii* Trécul constitui o principal composto do fármaco Viticromin[®], cujo princípio ativo é retirado principalmente da parte inferior do caule da planta *mamacadela*. É um medicamento fitoterápico que contém derivados furanocumarinos e tem ação fotossensibilizante direta sobre os melanócitos, desencadeando a produção de melanina e a consequente repigmentação. Pode ser encontrado em três versões: pomadas, comprimidos e solução tópica.⁷⁴

TERAPIAS CIRÚRGICAS

Apesar da grande variedade de terapias clínicas existentes para o vitiligo, um grande número de pacientes não obtém melhora da patologia, devido ao método de escolha inadequado para estimular a pigmentação. O estímulo inadequado ocorre devido ao fato de que os melanócitos não foram suficientemente estimulados ou eles já eram completamente inexistentes. De tal modo,

a intervenção cirúrgica pode ser uma alternativa de tratamento para esses casos. No entanto, essa opção terapêutica só é válida para casos que seguem os seguintes critérios: estabilização da patologia (no mínimo de 1 a 2 anos) e encontrar-se limitada em abrangência (não cobre mais de 2% a 3% da superfície corporal);⁷⁵ ausência do fenômeno de Koebner durante por período de 2 anos; repigmentação espontânea ao redor ou nas lesões acrómicas e teste de microenxerto positivo.⁸

Dentre os procedimentos cirúrgicos, o enxerto epidérmico com *punch* é a técnica mais utilizada e indicada para vitiligo segmentar. Esse procedimento consiste no transplante de pele da área não afetada do paciente para as áreas de lesões acrómicas. Em conjunto com esse procedimento, deve ser utilizada a terapia UV.⁷⁶

Outra abordagem ao enxerto epidérmico consiste no uso de bolhas de sucção subepidérmicas na região de pele pigmentada (doadora) usando calor ou frio. Essa opção de transplante proporciona menor risco de formação de cicatrizes quando comparada a outros métodos de enxertia.²⁵

Ainda, o transplante de células epidérmicas cultivadas tem sido investigado como alternativa de tratamento. Nesse procedimento, o cirurgião retira uma amostra de pele pigmentada do paciente e realiza a cultura, utilizando uma solução especial para desenvolvimento de melanócitos. Quando as células da solução em cultivo estiverem se multiplicado e em grande concentração, o médico as transplanta para as regiões de pele despigmentada. Verma et al.⁷⁷ demonstraram ótimas taxas de repigmentação de pele em pacientes com vitiligo segmentar e generalizado estável após acompanhamento de 12 semanas, podendo ser uma alternativa de escolha para o tratamento desses casos. Entretanto, esse tipo de procedimento ainda não é autorizado, sendo necessária a autorização de agências regulatórias.

Ademais, vale a pena ressaltar algumas desvantagens das técnicas cirúrgicas: infecção secundária, cicatrizes inestéticas, alto custo, possível rejeição do enxerto, complexidade no procedimento e necessidade de ambiente hospitalar.⁷⁶

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Apesar do grande número de terapias, ainda não existe um consenso sobre qual a melhor escolha, visto que há pacientes que são resistentes a determinadas opções terapêuticas, bem como os que apresentam vitiligo refratário. Nesse sentido, vários pesquisadores e clínicos têm testado combinações de tratamentos existentes para atingir melhores taxas de respostas, como, por exemplo, a combinação de medicamentos tópicos e/ou sistêmicos com fototerapia ou a combinação de

terapias clínicas com procedimentos cirúrgicos. Até o presente momento, têm se observado bons resultados nessas combinações, porém se fazem necessárias mais investigações para a padronização de doses, tempo e formas de aplicação.

Parsad et al.⁷⁸ conduziram um estudo com 32 pacientes com vitiligo em progressão gradual e tratados com minociclina 100mg, uma vez ao dia. Dentre os pacientes tratados, 91% observaram bloqueio na progressão da doença e, destes, 34% mostraram resultados com 4 semanas de tratamento.

Ademais, outra opção terapêutica é o uso de afamelanotide, um análogo do hormônio estimulante de alfa-melanócitos, como uma injeção subcutânea associada a UVB de banda estreita. Ensaio multicêntrico randomizado realizado nos Estados Unidos avaliou essa alternativa de tratamento em 55 pacientes adultos com vitiligo estável ou levemente progressivo e obteve melhores resultados quando comparada à repigmentação induzida pelo UVB de banda estreita como monoterapia.⁷⁹

Por fim, outra recente alternativa terapêutica ao vitiligo é o tratamento oral com citrato de tofacitinibe, um inibidor da *Janus kinase*. Dentro da dermatologia, as formulações orais e tópicas de tofacitinibe demonstraram ser seguras e eficazes para o tratamento de psoríase em placa e por via oral no tratamento de alopecia. Nesse contexto, alopecia areata e vitiligo compartilham fatores de risco genéticos e podem ocorrer concomitantemente, o que sugere uma patogênese comum. Dessa forma, pesquisadores estudaram o possível efeito do tofacitinibe no tratamento do vitiligo e obtiveram rápida repigmentação de lesões de vitiligo nas mãos de uma paciente que era resistente às terapias convencionais. No entanto, mais estudos em relação à efetividade e à segurança na utilização do tofacitinibe no tratamento de vitiligo devem ser realizados, além da investigação do possível uso tópico desse fármaco para o tratamento de vitiligo localizado.⁸⁰

Em suma, Felsten et al.⁸¹ propuseram o seguinte algoritmo de tratamento para o vitiligo:

- Terapia de primeira linha (tratamento de vitiligo nunca tratado): uso de esteroides em monoterapia ou em combinação com análogos de vitamina D3 tópico. Como alternativa, sugere-se o uso de inibidores de calcineurina tópicos, uso de esteroides sistêmicos, uso tópico de L-fenilalanina, uso de antioxidantes tópicos, ou uso de quelina (oral) com exposição à luz solar natural. Se o vitiligo for rapidamente progressivo, pode ser considerada a utilização de corticoides de uso sistêmico por um curto período. Em casos de lesões recalcitrantes nas extremidades do corpo, deve ser considerado o uso de tacrolimus à noite sob oclusão.

- Terapia de segunda linha (tratamento de casos resistentes ao tratamento de primeira linha): uso de fototerapia UVB de banda estreita combinada a inibidores de calcineurina tópicos. Como alternativa, sugere-se a utilização de UVB banda estreita com antioxidantes (oral), esteroides sistêmicos ou PL (oral); ou utilização de fototerapia UVA com psoralenos, esteroides sistêmicos, análogos de vitamina D3 tópicos, quelina ou L-fenilalanina (tópico ou oral).
- Terapia de terceira linha (vitiligo sem sucesso de tratamento após uso de fototerapia de corpo inteiro): recomenda-se a utilização de *excimer laser* em combinação com esteroides tópicos. Como alternativa, sugere-se a utilização de *excimer laser* combinado com inibidores de calcineurina tópicos.
- Terapia de quarta linha (vitiligo resistente a todas as opções terapêuticas anteriores): recomenda-se a escolha de uma das opções de intervenções cirúrgicas. São condições especiais: pacientes com vitiligo segmentar, para quem a utilização de laser HeNe pode ser uma alternativa na terapia de terceira linha; e com vitiligo generalizado, devendo-se considerar a opção de despigmentação para casos de vitiligo recalcitrante.

Independentemente do tratamento clínico utilizado, os pacientes devem ser estimulados a procurar medidas que minimizem o estresse associado ao estilo de vida e ocasionado pela própria patologia. Assim, deve-se abordar de maneira multiprofissional a doença, buscando a realização de atividades benéficas, como: atividades físicas, alimentação balanceada, meditação e acompanhamento psicológico.

CONCLUSÃO

O vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, cuja patogênese ainda não é totalmente esclarecida, porém, cada vez mais, estudos têm relacionado o envolvimento do sistema imunológico e estresse oxidativo como etiologias da doença. Devido a esse desconhecimento dos mecanismos envolvidos na formação das lesões, a descoberta de um tratamento específico também fica comprometida. Assim, embora muitas terapias sejam atualmente utilizadas para o manejo da doença, nenhuma é específica e totalmente eficaz.

Dessa forma, é necessário que o médico dermatologista, em conjunto com o paciente, escolha a melhor terapia dentre as disponíveis, de acordo com critérios clínicos (classificação da doença, tipo de pele, progressão da doença) e com a possibilidade de acesso ao tratamento pelo portador. Além disso, o acompanhamento também é importante, pois a modificação da terapia após um tempo de tratamento pode ser necessária.

A monoterapia parece ser menos eficaz no tratamento do vitiligo. A associação de medicação tópica e/ou sistêmica com o uso da fototerapia UVB de banda estreita parece ser o padrão-ouro para a repigmentação da pele dos pacientes. Medicamentos novos estão em estudo, porém sua eficácia e o estudo dos possíveis efeitos colaterais, principalmente a longo prazo, têm que ser melhores investigados.

Além disso, o paciente com vitiligo deve ser abordado por uma equipe multiprofissional, a fim de amenizar os efeitos negativos do estresse e inibir o estilo de vida adverso tão comum nos dias atuais.

REFERÊNCIAS

- Vizani RO, Maia FS, Vasconcelos TP, Pimentel SL, Silva VY, Kashiwabara TG. O vitiligo: uma doença orgânica e psíquica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2014 [citado 2022 Mar 31];6(3):47-52. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140501_181051.pdf
- Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol*. 2015;56(2):85-92. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12256>
- Menezes Neto AT, Silva VS, Rodrigues MD. Vitiligo: O problema que não está apenas na pele. *Rev Interdisciplinar do Pensamento Científico*. 2015 [citado 2022 Mar 31];1(18): 250-88. Disponível em: <http://143.244.166.130/index.php/reinpec/article/view/93>
- Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T. Vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2004 [citado 2022 Mar 31];79(3):335-51. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/VWZFWJY5MmcBmGCxpFcKMzG/?format=pdf&lang=pt>
- Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- Lahiri K, Chatterjee CM, Sarkar R. *Pigmentary disorders - A comprehensive compendium*. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
- Manzoni AP. Avaliação de sintomas depressivos e de ansiedade em cuidadores de pacientes pediátricos com dermatite atópica, psoríase e vitiligo. Porto Alegre [Tese - Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011 [citado 2022 Mar 31]. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28697/000771337.pdf?sequence>
- Villa R, Bedin V. *Manual de condutas em dermatologia*. São Paulo: Roca; 2012.
- Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):261-77. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00606.x>
- Antelo DP, Filgueira AL, Cunha JM. Redução dos linfócitos T-CD8+ citotóxicos observada com a terapia Puva em paciente com vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2008;83(6):572-4.
- Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2003.00003.x>
- Bellet JS, Prose NS. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An Bras Dermatol*. 2005;80(6):631-6. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000700009>
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al.; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x>
- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology*. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1514-21. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.135.12.1514>
- Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):755-63. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00221.x>
- Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):589-92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01632.x>
- Cestari TF, Pessato S, Correa GP. Fototerapia – aplicações clínicas. *An Bras Dermatol*. 2007 [citado 2022 Mar 31];82(1):5-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/k4jdQbcWGqFbMj4T5DmMyVt/?format=pdf&lang=pt>
- Goldman L, Ausiello D. *Cecil: Medicina*. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- Park KK, Murase JE. Ultraviolet B (UVB) Phototherapy in the Treatment of Vitiligo. In: Park KK. *Vitiligo – Management and Therapy*. Shanghai: InTech; 2011. p. 70-94.
- Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):962-9. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14356>
- Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):468-78. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11008.x>
- Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(5):531-7. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00818.x>
- Alhawaish AK, Dietrich N, Onder M, Fritz K. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):1035-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1185-1>
- Borderé AC, Lambert J, van Geel N. Current and emerging therapy for the management of vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:15-25. PMID: 21436965.
- Ortonne JP. Vitiligo e outras desordens de hipopigmentação. In: Bologna JL. *Dermatologia*. 2ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 2616.
- Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol*. 1999; 135(2):216-7. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.135.2.216>
- Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, Schutgens RB. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(2):126-30. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00414110>
- Antonioniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajns N, Tsagaraki S, et al. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol*. 1989;28(8):545-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1989.tb04613.x>
- Greiner D, Ochsendorf FR, Milbradt R. [Vitiligo therapy with phenylalanine/UV A. Catamnestic studies after five years]. *Hautarzt*. 1994;45(7):460-3. German. doi: <https://doi.org/10.1007/s001050050104>

30. Di Nardo V, Barygina V, França K, Tirant M, Valle Y, Lotti T. Functional nutrition as integrated approach in vitiligo management. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12625. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12625>
31. Yoon BJ, Sun WY, Kim TH. Complementary and alternative medicine for vitiligo. In: Park KK, Murase JE. *Vitiligo: management and therapy.* China: Intech; 2011. p. 143-61.
32. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(6):460-2. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555577460462>
33. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol.* 2006;45(1):63-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02447.x>
34. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(7):852-5. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270009335769>
35. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):910-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09252.x>
36. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):916-20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02101.x>
37. Nordlund JJ, Halder R. Melagenina. An analysis of published and other available data. *Dermatologica.* 1990;181(1):1-4. PMID: 2394297.
38. Zhao D, Li Y, Wang P, Zhou M, Guan C, Wei X, et al. Melagenine modulates proliferation and differentiation of melanoblasts. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):193-7. PMID: 18636173.
39. Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK, et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *Int J Dermatol.* 2002;41(11):760-7. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01524.x>
40. Mal'tsev VI, Kaliuzhnaia LD, Gubko LM. [Experience in introducing the method of placental therapy in vitiligo in Ukraine]. *Lik Sprava.* 1995;(7-8):123-5. Russian. PMID: 8846346.
41. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):13-7. PMID: 24688621.
42. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(6):463-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0153-5>
43. Palomino OM. Current knowledge in Polypodium leucotomos effect on skin protection. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(3):199-209. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1535-x>
44. Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapso (Polypodium leucotomos). *Int J Dermatol.* 1989;28(7):479. PMID: 2777452.
45. Reyes E, Jaén P, de las Heras E, Carrión F, Alvarez-Mon M, de Eusebio E, et al. Systemic immunomodulatory effects of Polypodium leucotomos as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. *J Dermatol Sci.* 2006;41(3):213-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.12.006>
46. Middeldkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):942-50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02132.x>
47. Pacifico A, Vidolin AP, Leone G, Iacovelli P. Combined treatment of narrowband ultraviolet B light (NBUVB) phototherapy and oral polypodium leucotomos extract versus NB UVB phototherapy alone in the treatment of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;60(3):AB154.
48. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(2):65-77. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200506020-00001>
49. Gutfreund K, Bienias W, Szweczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(3):165-9. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
50. Luz LL, Santos SL, Partata AK. Vitiligo e seu tratamento. *Rev Científica do ITPAC.* 2014 [citado 2022 Mar 31];7(3):1-19. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/73/artigo5.pdf>
51. Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol.* 1979;18(1):92. PMID: 761966.
52. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44(1):57-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02329.x>
53. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol.* 1990;126(3):339-50.
54. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for Vitiligo. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(7):705-6. PMID: 28697225.
55. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):151-3. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630600791442>
56. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216(3):234-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000112932>
57. Carvalho CL, Ortigosa LC. Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis--a case report. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):154-6. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142887>
58. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):789-91. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.126250>
59. Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. *Dermatology.* 2002;205(3):301-3. doi: <https://doi.org/10.1159/000065845>
60. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):571-4; discussion 573. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.5.571>
61. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):760-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.05.036>
62. Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):498-505.
63. Prats Caelles I, Herranz Pinto P, de Ayala Casado EL, de Lucas Laguna R. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(1):86-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2005.22123.x>

64. Tamler C, Duque-Estrada B, Oliveira PA, Avelleira JC. Tacrolimus 0,1% ointment in the treatment of vitiligo: a series of cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):169-72. doi: <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000100034>
65. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(11):942-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.06124.x>
66. Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Dowlati Y. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology*. 2007;214(3):253-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000099592>
67. Boen M, Vanaman Wilson MJ, Wu DC, Goldman MP. Laser Depigmentation in Extensive Vitiligo. *Dermatol Surg*. 2019;45(4):621-3. doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001597>
68. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(1):49-58. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.90946>
69. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. *Dermatol Surg*. 2001;27(11):969-70. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.01101.x>
70. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(1):8-15. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.90940>
71. Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):211-4. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.70663>
72. Mahajan BB, Garg G, Gupta RR. Evaluation of cosmetic tattooing in localised stable vitiligo. *J Dermatol*. 2002;29(11):726-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2002.tb00210.x>
73. Francis A, Criton S, Shojan A, Philip R. Micropigmentation in vitiligo of lateral lower lip. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(4):236-7. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-2077.123416>
74. Faria RA, Valentini CM, Albuquerque MC, Coelho MFB. Tratamentos pré-germinativos de sementes de *Brosimum gaudichaudii* Trécul. *FLOVET*. 2017; 1(9):147-56.
75. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl J Med*. 2009;360(2):160-9.
76. Dellatorre G, Cafrune FE. Tratamento cirúrgico do Vitiligo. *Surgical and Comestic Dermatology*. 2016;8(4):289-93.
77. Verma G, Varkhande SR, Kar HK, Rani R. Evaluation of Repigmentation with Cultured Melanocyte Transplantation (CMT) Compared with Non-Cultured Epidermal Cell Transplantation in Vitiligo at 12th Week Reveals Better Repigmentation with CMT. *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):2533-5. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.178>
78. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):305-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01328.x>
79. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1875>
80. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-2. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1520>
81. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):493-514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.043>