



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

ANDRÉA ALVES PEREIRA
GABRIELA CALAÇA CUNHA
STEFÂNIE RODRIGUES LIMA

TRATAMENTO DO VITILIGO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Cajazeiras-PB

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação-(CIP)
Perpétua Emília Lacerda Pereira - Bibliotecária- CRB-15/555
Cajazeiras-PB

P436t

Pereira, Andréa Alves

Tratamento do vitiligo: uma revisão integrativa/
Andréa Alves Pereira; Gabriela Calaça Cunha; Stefânia
Rodrigues Lima. – Cajazeiras –PB, 2015.

60f.

Orientadora: Dr^a. Adriana Maria Fernandes de Oliveira
Golzio.

Monografia (Graduação em Medicina) – UFCG/CFP

1. Vitiligo. 2. Tratamento. 3. Dermatose.

I. Oliveira, Adriana Maria Fernandes de Oliveira. II.
Cunha, Gabriela Calaça. III. Lima, Stefânia Rodrigues.
IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU: 616.5

ANDRÉA ALVES PEREIRA
GABRIELA CALAÇA CUNHA
STEFÂNIE RODRIGUES LIMA

TRATAMENTO DO VITILIGO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Médico.

Orientador: Profa. Dra. Adriana Maria Fernandes de Oliveira Golzio

Cajazeiras

2015

ANDRÉA ALVES PEREIRA
GABRIELA CALAÇA CUNHA
STEFÂNIE RODRIGUES LIMA

TRATAMENTO DO VITILIGO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de título de Médico.

Aprovado em _____ de _____ de _____ 2015

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Adriana Maria Fernandes de Oliveira Golzio
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFMG
Orientadora

Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos
IPeFarM/UFPB
Examinador

Prof. Dr. Allan Pablo Lameira
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFMG
Examinador

AGRADECIMENTOS

À Deus, por nos ter permitido chegar até aqui e realizar o sonho de ser médico.

Às nossas famílias, por sempre nos apoiar nas decisões mais difíceis e por acreditar que somos capazes de transpor os mais difíceis obstáculos.

À professora doutora Adriana Maria Fernandes de Oliveira Golzio, por nos ter dado um ânimo renovado para o desenvolvimento deste trabalho e por ser exemplo de responsabilidade, pontualidade e compromisso.

Aos profs. Mohamed Arbaqui Azzouz e Maria do Carmo Andrade Duarte de Faria pelas contribuições e sugestões a essa pesquisa.

PEREIRA, Andréa Alves; CUNHA, Gabriela Calaça; LIMA, Stefânie Rodrigues. **Tratamento do vitiligo**: uma revisão integrativa. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2015.

RESUMO

O vitiligo é uma das principais doenças dermatológicas, de evolução clínica imprevisível, caracterizando-se por máculas acrômicas na pele ou mucosas resultantes do processo de destruição dos melanócitos nas áreas afetadas. É uma dermatose com efeito psicológico bastante devastador, particularmente em indivíduos de pele escura. O tratamento é necessário e deve ser iniciado precocemente. Entretanto, o tratamento do vitiligo é um grande desafio, uma vez que há inúmeras opções terapêuticas descritas na literatura, mas nenhuma traz um tratamento definitivo. O presente trabalho buscou realizar uma revisão integrativa sobre as principais terapêuticas do vitiligo, destacando a eficácia e o emprego mais apropriado de cada terapia, de modo a facilitar a tomada de decisões em relação ao tratamento dessa doença. Os artigos foram obtidos na base de dados do CAPES, acessando a biblioteca virtual em saúde (BVS), indexados na base de dados do PUBMED e, obtidos a partir de artigos disponíveis na íntegra no PUBMED, SCIELO e LILACS, nos idiomas português e inglês. Os descritores utilizados foram “vitiligo and treatment”, “vitiligo therapy”, “tratamento do vitiligo”, no período compreendido entre 2005 e 2015. A partir dos critérios de inclusão e exclusão 23 (vinte e três) publicações foram incluídas nesse estudo. Constatou-se que diversos estudos relataram a eficácia dos tratamentos combinados para o vitiligo. A fototerapia NB-UVB mostrou-se superior aos demais tipos de fototerapias e com bons resultados tanto em adultos como em crianças. As novas terapias com imunomoduladores têm apresentado grande sucesso e as técnicas cirúrgicas mostram ser ótimas opções no tratamento do vitiligo estável e segmentar.

Palavras-chave: Vitiligo. Tratamento. Dermatose.

PEREIRA, Andréa Alves; CUNHA, Gabriela Calaça; LIMA, Stefânie Rodrigues. **Tratamento do vitiligo**: uma revisão integrativa. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2015

ABSTRACT

Vitiligo is a major dermatological disease of unpredictable clinical course characterized by achromatic stains and blemishes on the skin and mucous membranes as a result of melanocytes destruction in affected areas. It is a dermatosis with quite devastating psychological effect, particularly in individuals with dark skin. Treatment is required and must be started early. However, vitiligo treatment is a challenge, since there are numerous therapeutic options, but none provides a definitive treatment. This study attempts to make an integrative review on the major therapeutic options for vitiligo, highlighting the effectiveness and the most appropriate use of each therapy in order to facilitate decision making regarding the treatment of this disease. The papers were obtained in the CAPES database, accessing the virtual health library (BVS), indexed in PubMed database and obtained from full papers available in PUBMED, Lilacs and SCIELO, in Portuguese and English. The descriptors used were "vitiligo and treatment", "vitiligo therapy" and "tratamento de vitiligo", between 2005 and 2015. Based on the inclusion and exclusion criteria 25 (twenty five) publications were included in this study. It was found that several studies have reported the efficacy of combined treatment for vitiligo. The NB-UVB therapy was superior to other types of phototherapy and with good results in both adults and children. The new immunomodulatory therapies have shown great success and the surgical techniques proved to be great options in treatment of segmental and non-segmental vitiligo.

Keywords: Vitiligo. Treatment. dermatosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Vitiligo segmentar.....	12
Quadro 1- Publicações disponíveis no período de 2005 a 2015, conforme os descritores e base de dados	23
Figura 2- Seleção de artigos nas bases de dados : PUBMED, LILACS, SCIELO. .	244
Quadro 2 – Especificidade sobre os artigos analisados conforme autor, ano de publicação, título do artigo, tipo de estudo e nível de evidência.....	26
Quadro 3 – Objetivos e resultados nos artigos enumerados.....	30
Gráfico 1- Distribuição dos artigos conforme tipo de estudo.	30

Sumário

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Epidemiologia	11
3.2	Classificação	12
3.3	Diagnóstico	13
3.4	Etiopatogenia	13
3.5	Tratamento	15
3.5.1	CORTICOIDES	15
3.5.2	FOTOQUIMIOTERAPIA COM PSORALENO (PUVA)	16
3.5.3	UVB DE BANDA ESTREITA	16
3.5.4	MICROFOTOTERAPIA NB-UVB	17
3.5.5	LUZ MONOCROMÁTICA DE EXCIMER LASER (LM)	17
3.5.6	IMUNOMODULADORES TÓPICOS	18
3.5.7	TERAPIAS CIRÚRGICAS	18
3.5.8	DESPIGMENTAÇÃO	19
4	MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1	Tipo de estudo	21
4.2	Critérios para realização de uma Revisão Integrativa	21
4.2.1	QUESTÃO NORTEADORA	21
4.2.2	BUSCA NA LITERATURA	21
4.2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	22
4.2.4	IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS PRÉ-SELECIONADOS E SELECIONADOS	23
4.2.5	CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS	24
4.2.6	AVALIAÇÃO	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
5.1	Caracterização da amostra	30
5.2	Caracterização dos tratamentos do vitiligo, segundo a revisão integrativa	30
5.2.1	TERAPIAS COM CORTICOIDE	34

5.2.2 FOTOTERAPIAS	34
5.2.3 ANÁLOGOS DA VITAMINA D	39
5.2.4 IMUNOMODULADORES	39
5.2.5 TRATAMENTOS CIRÚRGICOS	41
5.2.6 TERAPIAS ALTERNATIVAS	42
5.3 Análise crítica e síntese do conhecimento a partir da revisão integrativa	44
5.4 Limitações do trabalho	47
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	51
ANEXO A	56
APÊNDICE A	58
APÊNDICE B	59

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo foi observado pela primeira vez em 1500 AC. Acredita-se que o termo vitiligo derive de *vitelius* (vitelo), do grego, e indica a semelhança das manchas brancas do vitiligo com aquelas do pelo de um bezerro. Atribuiu-se o uso pioneiro do termo ao médico romano Celsus, no século II (BELLET, 1997, apud JANNIGER, 2005, p.239-44).

O vitiligo é uma dermatose caracterizada por manchas acrômicas, em geral bilaterais e simétricas, de etiologia desconhecida. Ocorre em qualquer idade, porém é mais frequente na segunda ou terceira década de vida; cerca de 25% dos pacientes têm menos que 10 anos e a doença surgirá em aproximadamente 95% dos casos antes dos 40 anos. Sua frequência é de 1% na população; não tem preferência por sexo e raça. É relativamente comum o comprometimento familiar (20%) (NAKAMURA; AZULAY, 2011).

O vitiligo pode ser extremamente desfigurativo e causar problemas importantes para o paciente. Pessoas com vitiligo podem ser estigmatizadas, muitas vezes passando por baixo autoestima e falta de autoconfiança. Devido às repercussões clínicas e psicológicas bastante impactantes na qualidade de vida nos indivíduos acometidos por essa doença, enfatiza-se a necessidade de conhecer as melhores formas de terapêuticas para tratá-la.

É importante ressaltar que ainda não há cura ou qualquer método eficaz de impedir a propagação da doença. Sendo assim, o tratamento do vitiligo é frequentemente difícil e frustrante, tanto para o paciente como para o médico (BELLET; PROSE, 2005).

Várias modalidades terapêuticas têm sido utilizadas e devido à ausência de tratamentos definitivos, têm-se reforçado a necessidade da produção de contribuições teóricas nessa área. Assim, esse trabalho vem com o propósito de avaliar novos estudos, focando os diversos tipos e abordagens de tratamento do

vitiligo, de forma a facilitar as decisões terapêuticas dos profissionais de saúde na prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa sobre o tratamento do vitiligo, com ênfase nos diversos tipos e formas de abordagens de terapias para essa dermatose.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a eficácia das terapêuticas do vitiligo.

Relacionar as terapêuticas às formas do vitiligo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Vitiligo é uma doença dermatológica idiopática, caracterizada por máculas bem delimitadas e de coloração branco leitosa (GARG, et al., 2010). A doença tende a progredir de forma centrífuga e, é consequência da perda dos melanócitos na região afetada (LUZ, et al., 2014). Pode cursar com rápida disseminação e posterior estabilização ou lenta disseminação pelo corpo (BELLET; PROSE, 2005). É decorrente da perda de melanócitos funcionais (WHITTON, et al., 2015).

Apesar de não levar a incapacidade física, pode causar problemas psicossociais de grande relevância, comprometendo a qualidade de vida dos afetados, uma vez que as áreas mais atingidas são o rosto, pescoço, axilas, dorso das mãos, dedos, região inguinal, face lateral das pernas e maléolos. (LUZ, et al., 2014). Dessa forma, pode ser bastante desfigurativo. Vários estudos avaliaram a qualidade de vida em pacientes com vitiligo, e constataram baixa autoestima, além de distúrbios psiquiátricos importantes, chegando estes a até 25% em um estudo. Esta é uma questão ainda mais delicada em crianças e adolescentes, pois estão em processo de desenvolvimento físico e psicossocial (BELLET; PROSE, 2005). Pode até mesmo induzir à tentativa de suicídio em alguns casos (GARG, et al., 2010).

3.1 Epidemiologia

Sua frequência varia entre 0,38% a 2,9% da população mundial, alterando-se de acordo com a região estudada. Inicia-se em torno dos vinte a trinta anos de idade, em média, e não possui predileção por gênero. Contudo, alguns estudos apontam um pequeno predomínio de casos entre as mulheres, provavelmente em virtude do maior impacto psicossocial (NUNES; ESSER, 2011).

3.2 Classificação

Como nem todos os casos de vitiligo tem as mesmas características e evolução, foram introduzidos sistemas de classificação dessa dermatose nos últimos 50 anos (BELLET; PROSE, 2005). Essa classificação é feita com base no tamanho e na distribuição da superfície atingida, sendo dividida em localizada, generalizada e universal. A forma localizada é subdividida nos seguintes tipos: focal, que não possui uma distribuição específica, podendo ter uma ou mais máculas em determinada região; segmentar, na qual as máculas seguem a distribuição de um dermatomo, como demonstrado na Figura 1; e mucoso, que só compromete a membrana mucosa. A forma generalizada possui os seguintes tipos: acrofacial, com lesões na face na porção distal das extremidades; vulgar, caracterizada pela distribuição variável das lesões; e misto, quando há associação de dois ou mais tipos. A forma universal ocorre quando há despigmentação de 50% da pele e/ou mucosas. (NUNES; ESSER, 2011).

Figura 1- Vitiligo segmentar



Fonte: Vitiligo Treatment Information, 2015
Disponível em: [http:// www.vitiligotreatmentinfo.com](http://www.vitiligotreatmentinfo.com)
Acesso em: 19 mai. 2015

3.3 Diagnóstico

Deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras doenças que cursam com hipopigmentação, dentre elas a pitíriase alba, hipopigmentação pós-inflamatória, piebaldismo, morféia, hanseníase, esclerose tuberosa e líquen esclero-atrófico. Deve-se excluir também o vitiligo provocado por catecóis, fenóis alquilados e aldeído cinâmico. Um importante instrumento para essa diferenciação é a lâmpada de Wood, que ajuda a caracterizar a extensão da despigmentação. Deve ser avaliado também as bordas da lesão, sendo característico do vitiligo ter uma hipopigmentação completa com bordas bem delimitadas. Não é comum lançar mão de biopsia diagnóstica, porém, quando feita, evidencia-se uma ausência de melanócitos epidérmicos e melanina no exame histopatológico. As margens da pele possuem melanina e melanócitos epidérmicos de tamanho aumentado, com processos dendríticos alongados. O desaparecimento de melanócitos ocorre de forma paralela com o surgimento de células T e macrófagos na pele marginal. Esse desaparecimento acontece primeiro na epiderme e posteriormente na reserva folicular (BELLET; PROSE, 2005).

3.4 Etiopatogenia

O vitiligo consiste em um distúrbio de pigmentação causado pela destruição dos melanócitos. Ainda não existe consenso sobre sua etiopatogenia, para a qual existem várias teorias, dentre elas a autoimune, a genética, a autotóxica de melanócitos, a neural e a bioquímica. (NUNES; ESSER, 2011).

Há uma variedade de apresentações clínicas, provavelmente pela ação de um componente genético multifatorial. Trata-se, então de uma doença poligênica na qual estão envolvidos pelo menos três genes alelos distintos. A predisposição genética entraria em conjunto com fatores ambientais, como algumas substâncias químicas seletivamente tóxicas aos melanócitos. (STEINER, et al., 2004).

Para Luz, et al (2014), os mecanismos mais prováveis para a perda de melanócitos são o autoimune e o tóxico. Evidências indicam que a degeneração dos melanócitos ocorre por estresse oxidativo. Dentre as teorias, a mais postulada é a de

que as doenças autoimunes, de forma geral, ocorrem por uma influência mútua entre fatores de risco genético e fatores desencadeantes ambientais (LUZ, et al., 2014).

A mais aceita é a etiologia autoimune, fundamentada na ação de autoanticorpos destruindo os melanócitos, estando isso associado à extensão e à atividade da doença. Essa teoria se baseia na concomitância entre o vitiligo e doenças autoimunes como as tireoidites, a anemia perniciosa, a artrite reumatoide, a doença de Addison, a alopecia areata e Diabetes mellitus. (NUNES; ESSER, 2011). Foi demonstrado, ainda, a presença de autoanticorpos circulantes contra melanócito na maioria dos acometidos dos indivíduos com vitiligo. (STEINER et al., 2004).

Geralmente, as doenças autoimunes ocorrem em decorrência da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais. Os principais fatores ambientais desencadeantes do vitiligo são carência nutricional, trauma, estresse emocional, drogas, infecções, exposição ao sol, contato com produtos químicos, sepse e toxinas (NUNES; ESSER, 2011).

Bellet e Prose (2005), afirmam que a teoria autotóxica ocorre através de uma agressão direta e específica aos melanócitos, uma vez que há um grande número de linfócitos T citotóxicos específicos para antígenos contra eles no vitiligo. A associação frequente entre o vitiligo e doenças autoimunes, e a presença de anticorpos específicos para órgãos e anomalias no perfil das células T e NK (Natural Killer), confirma a ação da imunidade mediada por células. Um estudo feito com galinhas “Smyth line”, usada como modelo animal para vitiligo, demonstrou uma resposta autoimune mediada por células T específica para melanócitos. Essas galinhas desenvolvem tireoidite autoimune, cegueira e um defeito nas penas análogo à alopecia (BELLET; PROSE, 2005).

A teoria neural baseia-se no fato de que os melanócitos e o sistema nervoso possuem a mesma origem embrionária, a crista neural, podendo, então, haver alguma destruição concomitante entre eles. Algumas doenças neurológicas, como a neurofibromatose e a esclerose tuberosa, podem cursar com hipopigmentação ou hiperpigmentação da pele. Doenças bacterianas como sífilis e hanseníase comprometem a pele e o sistema nervoso. Há, também, associação entre o vitiligo e a encefalites virais e a esclerose múltipla (STEINER et al., 2004).

3.5 Tratamento

O tratamento do vitiligo ainda é um grande desafio, sendo frequentemente difícil e frustrante, tanto para o paciente como para o médico. (BELLET; PROSE, 2005). Os objetivos dos tratamentos consistem na repigmentação e estabilização do processo de despigmentação. Dentre as opções terapêuticas disponíveis, apresentam-se:

3.5.1 CORTICOIDES

Os corticoides tópicos constituem a primeira escolha para forma localizada da doença, bem como é considerada terapia eletiva em crianças. Meta-análises demonstraram que os corticoides classe III são os mais efetivos e seguros para vitiligo localizado e a forma segmentar. (BELLET; PROSE, 2005; BOLOGNIA et al., 2011). Enquanto a corticoterapia sistêmica deve ser utilizada para interromper de forma rápida a expansão do vitiligo e induzir a repigmentação.

De acordo com Steiner et al. (2004, p. 7), respondem melhor ao corticoide: a forma vulgar da doença (localizada ou generalizada); as lesões mais recentes e as localizadas em região de face e pescoço. Essa boa resposta à corticoterapia sistêmica parece ocorrer devido a possibilidade de a atividade da doença estar ligada à autoimunidade contra melanócitos. Sendo assim, o corticoide oral atuaria reduzindo o complemento mediado pela citotoxicidade de autoanticorpo, bem como os títulos de anticorpos contra melanócitos.

No entanto, o tratamento sistêmico com tais drogas pode produzir efeitos colaterais indesejáveis, como epigastria, aumento de peso, erupções acneiformes, estrias, insônia, osteoporose e, mais raramente, necrose asséptica dos ossos, como observados por Visitha; Singh e Hann et al. (1979;1997 apud STEINER et al., 2004, p 343). A fim de minimizar esses efeitos, tem-se utilizado mini pulso oral (5mg) de betametasona ou dexametasona.

3.5.2 FOTOQUIMIOTERAPIA COM PSORALENO (PUVA)

Os psoralenos podem ser utilizados por via tópica ou oral, seguidos por exposição tanto à radiação UV artificial, como a luz solar natural (PUVA SOL). O psoraleno oral mais usado é o 8-metoxipsoraleno (8-MOP, metoxaleno), por ser responsável pela menor incidência de efeitos colaterais que o 5-metoxipsoraleno (5-MOP, bergapteno). A dose inicial de UVA é em geral 0,5 a 1 J/cm², duas a três vezes por semana, com pelo menos 48 h de intervalo, com resposta mais favorável em áreas da face, tronco e o meio das extremidades. (BOLOGNIA et al., 2011, p.918)

Ainda segundo Bologna et al. (2011, p. 919), como ainda não foram feitos estudos de longo seguimento dos pacientes tratados com (P)UVA, se recomenda que a dose máxima cumulativa e o número máximo de tratamentos com UVB sejam de 1000 J/cm² e 300 tratamentos, respectivamente.

A terapia tópica mais utilizada é o metoxipsoraleno na concentração de 0,1% é utilizada a fim de evitar os efeitos adversos do psoraleno sistêmico, objetivando limitar a área fotossensível. Tem como principal complicação o surgimento de reações bolhosas fototóxicas. Devendo-se ressaltar a importância do uso fotoprotetores de amplo aspecto.

Não é indicado em crianças ou adultos de pele clara, portadores de doenças hepáticas, renais, doenças fotossensíveis, catarata, glaucoma e câncer de pele. Tem sido relatados casos de carcinomas cutâneos PUVA-induzidos e aumento do risco de foto-envelhecimento e catarata devido ao uso efeito cumulativo da terapia. Estima-se que o risco para o carcinoma de pele é, em média 2.6 vezes superior ao da população com predomínio nas áreas não foto-expostas. (STEINER et al.,2004).

3.5.3 UVB DE BANDA ESTREITA

A fototerapia com UVB de banda estreita (NB-UVB 311 nm) apresenta-se como uma nova alternativa à terapia PUVA convencional, tendo se tornado, recentemente, a primeira escolha de terapia para adultos e crianças (acima de 6

anos de idade) com vitiligo generalizado, por apresentar vantagens em relação à terapia PUVA: menos efeitos adversos (náuseas, reações fototóxicas), menor tempo de tratamento e sem custos com drogas. Além disso, a "NB-UVB pode ser usado em mulheres grávidas ou lactantes e em indivíduos com disfunção hepática e renal" (BOLOGNIA et al., 2011).

Segundo os resultados de uma metanálise sobre o uso de NB-UVB, Njoo et al. (1999), mostraram ser este tratamento o mais efetivo e seguro na forma generalizada. Inclusive muitos estudos apontam a efetividade de NB-UVB como monoterapia.

Assim como a PUVA, a UVB de banda estreita apresenta melhor repigmentação em face e tronco em relação às extremidade distais. No entanto, apesar de ser o tratamento mais seguro e com melhorias maiores de formas gerais do que a PUVA, os pacientes com vitiligo em disseminação ativa não devem ser tratados, tendo em vista que o tratamento não interrompe o avanço da doença. (HABIF et al., 2005)

3.5.4 MICROFOTOTERAPIA NB-UVB

A microfototerapia é uma variação de UVB de banda estreita (280 - 315 nm) que irradia apenas a pele despigmentada, através de furos de 2 mm de pantalha escura. É usada para tratar tanto o vitiligo segmentar como o não segmentar, constituindo "o tratamento de escolha em pacientes com comprometimento menor que 30% de uma área de superfície corporal, e melhor terapêutica para crianças, já que a dose de radiação acumulada é muito baixa e a pele normal não se torna hiperpigmentada." (MENCHINI et al., 2003).

3.5.5 LUZ MONOCROMÁTICA DE EXCIMER LASER (LM)

A luz excimer monocromática (LM) é usada para tratar adultos com vitiligo segmentar ou generalizado. Foram encontrados bons resultados: 95% dos portadores apresentaram alguma repigmentação e aproximadamente 50% deles

tiveram mais de 75% de repigmentação. Três pacientes que não responderam ao UVB de banda estreita apresentam um resultado significativo à LM. (AZULAY-ABULAFIA, 2007).

Comparado ao laser excimer, a luz monocromática (LM) utiliza menor densidade energética, oferecendo menor risco de superexposição e menor duração da terapêutica, garantindo o tratamento de grandes áreas ao mesmo tempo.

3.5.6 IMUNOMODULADORES TÓPICOS

Os imunomoduladores tópicos (tacrolimus, pimecrolimus) abriram uma nova perspectiva no tratamento do vitiligo, decorrente dos novos conhecimentos produzidos no campo da fisiopatologia da doença.

Segundo Tamler, et al. (2011), o tacrolimus e pimecrolimus são imunomoduladores macrolídeos, que agem bloqueando a fosforilação dependente da calcineurina, inibindo seletivamente as células T e os mastócitos.

Estudos utilizando o tacrolimus tópico a 0,1% apresentaram melhores resultados quando associado à exposição solar, principalmente em áreas pequenas e/ou difíceis como pálpebras e genitais, sugerindo efeito sinérgico, bem como quando conjugados com excimer laser 308nm e corticosteroides tópicos. (BOLOGNIA et al., 2005, p.919).

Outros estudos mostraram ainda uma eficácia semelhante à dos corticóides tópicos, porém sem seus efeitos adversos, como atrofia (BELLET; PROSE, 2005).

3.5.7 TERAPIAS CIRÚRGICAS

Nos casos refratários à terapia clínica, pode-se tentar realizar o enxerto ou transplante autólogo de melanócitos. Sendo seis (06) os critérios de seleção para o transplante autólogo:

- 1 - Vitiligo estável (por pelo menos 6 meses);

2 - Resposta insatisfatória à terapia medicamentosa;

3 - Ausência de fenômeno de Koebner.

4 - Teste de minienxerto positiva.

5 - Tendência nula à formação de quelóide ou cicatriz.

6 - Idade acima de 12 anos.

O minienxerto autólogo consiste na implantação no interior de áreas acromicas de pequenos enxertos por punch (1 - 2 mm), separados entre si por 5 - 8 mm. Os potenciais efeitos colaterais dessa técnica são: cicatrizes atróficas e infecções. Enquanto o enxerto epidérmico de bolha por sucção tem como vantagem a ausência de cicatriz e a possibilidade de reutilização do sítio doador. (BOLOGNIA, 2001, p.919).

Para HANN et al., Schwartz e Janninger (2000;1997 apud BELLET; PROSE, 2005, p 634), a melhor indicação para repigmentação cirúrgica é o vitiligo segmentar e tais pacientes são bons candidatos para enxerto epidérmico.

De acordo com Moellman et al. (1982 apud STEINER et al., 2003, p.10), “ os procedimentos cirúrgicos são preferíveis após a adolescência em pacientes estáveis emocionalmente e conscientes dos riscos inerentes a qualquer técnica cirúrgica, como repigmentações incompletas ou cicatrizes”.

3.5.8 DESPIGMENTAÇÃO

A despigmentação comumente é feita com monobenzileter de hidroquinona a 20% (MBEH), cuja ação deletéria sobre os melanócitos é definitiva. Por ser um potente irritante e alérgeno, recomenda-se a realização de um teste de uso aberto, antes de uma aplicação mais extensa. Os resultados aparecem em 1-3 meses de tratamento e a perda de pigmentos pode ocorrer em sítios distantes. Apresenta como principais efeitos colaterais: dermatite de contato, ocronose exógena e leucomelanoderma em confete. (BOLOGNIA et al., 2011; SAMPAIO;RIVITTI, 2007).

Segundo Steiner et al. (2004), a principal indicação é para adultos com mais de 50% de superfície corporal acometida e, sobretudo, capazes de reconhecer que

esse processo irá alterar bastante sua fisionomia e exigirá cuidados especiais com o sol por toda a vida.

Habif et al. (2005) orientam que a despigmentação se inicie com a face e as extremidades superiores e, posteriormente, trate as extremidades inferiores, bem como que áreas resistentes como as mãos sejam tratadas com monobenzona, sob oclusão com atadura tipo Saran Wrap.

Recentemente, foi introduzida nova técnica de despigmentação usando creme de metoxifenol (4-metoxypenol-4MP), em associação com Q-switched ruby-QSR com resultados efetivos e mais rápidos. (BOLONIA et al., 2011; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008): **"Permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, sendo seu produto final o estado atual do conhecimento do tema investigado..."**.

Enraizada na Prática Baseada em Evidências (PBE), esse tipo de abordagem permite reduzir o distanciamento entre o saber científico e a prática médica, facilitando a tomada de decisões por parte dos profissionais da área, bem como a identificação de lacunas que apontam o desenvolvimento de pesquisas futuras (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008)

4.2 Critérios para realização de uma Revisão Integrativa

Foram percorridas rigorosamente as etapas abaixo descritas, a saber:

4.2.1 QUESTÃO NORTEADORA

Este trabalho aborda diversas terapêuticas disponíveis atualmente para tratar o vitiligo. Para guiar esta revisão, portanto, formulou-se a seguinte questão norteadora: **Quais as melhores opções terapêuticas para tratar o vitiligo?**

4.2.2 BUSCA NA LITERATURA

Os artigos foram pesquisados através de publicações indexadas diretamente nas bases de dados US National library of medicine (**PUBMED**), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (**LILACS**), e Scientific Electronic Library On-Line (**SCIELO**) e Cochrane Library (**COCHRANE**), bem como por meio

do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), publicados no período de janeiro de 2005 a abril de 2015. Os descritores controlados utilizados foram: "**Vitiligo and treatment and vitiligo**", "**Vitiligo and therapy**" e "**Tratamento do vitiligo**".

4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os estudos que atendessem aos seguintes critérios: artigos originais, textos livres, na íntegra, em seres humanos, publicados no período de janeiro de 2005 a abril de 2015, nos idiomas português, inglês e espanhol que contemplassem a temática proposta.

Quanto ao delineamento do tipo estudos, foram pesquisados e selecionados artigos que apresentassem maiores níveis de evidência, conforme a classificação hierárquica (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2005), a saber:

- **Nível 1-** Revisões sistemáticas ou metanálises de relevantes ensaios clínicos;
- **Nível 2-** Evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado, controlados e bem delineado;
- **Nível 3-** Ensaios clínicos bem delineados sem randomização;
- **Nível 4-** Estudos de coorte e de caso controle bem delineado;
- **Nível 5-** Revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;
- **Nível 6-** Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo;
- **Nível 7-** Opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas.

Foram excluídos os artigos que fugiam à temática, não respondiam adequadamente à questão norteadora, artigos duplicados, artigos de revisão sistemática bibliográfica.

4.2.4 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS PRÉ-SELECIONADOS E SELECIONADOS

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 135 artigos foram pré-selecionados: 40 publicações na PUBMED, 30 na LILACS, 17 na SCIELO, 40 no CAPES e 8 na biblioteca COCHRANE.

É importante esclarecer que nove (09) artigos estavam duplicados, seis (06) no LILACS e PUBMED, dois (02) na SCIELO e LILACS e um (01) na SCIELO E COCHRANE. Vinte (20) arquivos encontrados no Portal CAPES eram os mesmos que estavam disponíveis diretamente na base de dados do PUBMED, sendo que 8 estavam triplicados.

Os resultados desta etapa de pesquisa estão expostos no Quadro 1:

Quadro 1- Publicações disponíveis no período de 2005 a 2015, conforme os descritores e base de dados

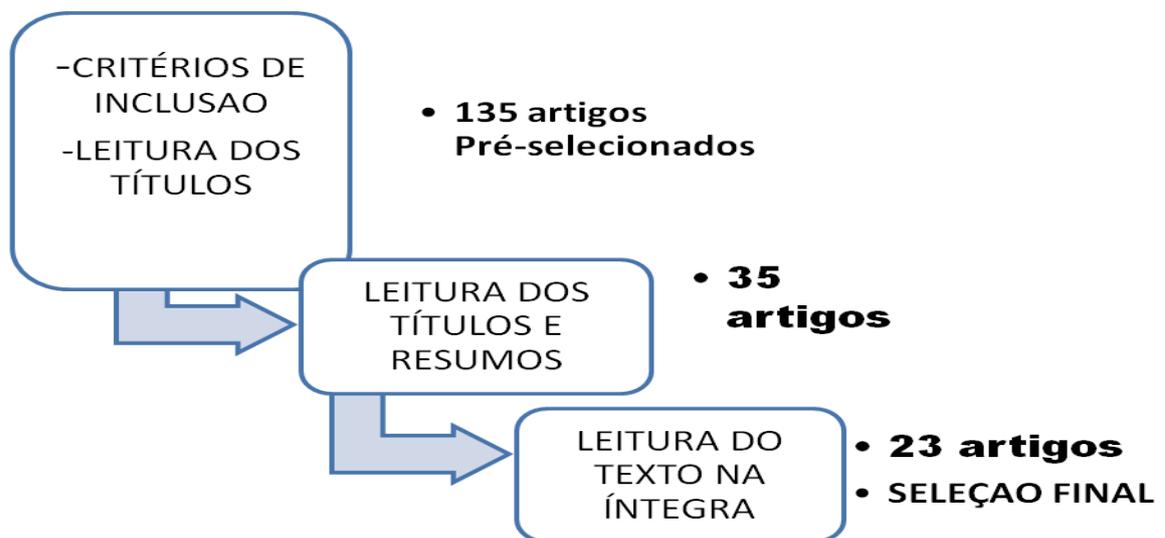
Descritore Base De dados	Vitiligo AND Treatment	Vitiligo AND Theraphy	Tratamento do vitiligo	TOTAL
COCHRANE	8	8*	0	8
LILACS	23	2	5	30
SCIELO	0	0	17	17
PUBMED	40	40* =	0	40
CAPES	30	10	0	40
TOTAL	101	12	22	135

*Os mesmos textos encontrados utilizando os descritores: "vitiligo treatment"

4.2.5 CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Essa amostra serviu de objeto de análise, de modo que após leitura dos títulos e resumos, apenas 35 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra por 03 revisores de forma independente. Ao final, foram selecionados para compor este trabalho 23 artigos, conforme mostra a figura 2 abaixo:

Figura 2- Seleção de artigos nas bases de dados : PUBMED, LILACS, SCIELO.



Com o intuito de extrair informações dos artigos selecionados, utilizou-se a matriz de síntese validada por Ursi (2005) (**ANEXO A**), instrumento que possibilita a análise independente e síntese dos artigos, respeitando as suas diferenças.

Nessa matriz constam as seguintes informações:

- Identificação do artigo original;
- Instituição sede do estudo;
- Tipo de publicação;
- Características metodológicas do estudo;
- Avaliação do rigor metodológico.

4.2.6 AVALIAÇÃO

Após a avaliação dos estudos e preenchimento da matriz de análise dos artigos selecionados foi elaborado um quadro sinóptico (**APÊNDICE A**) que contempla as informações mais relevantes dentre as quais, cita-se: nome da pesquisa; nome dos autores; intervenção estudada; detalhamento amostral; resultados; efeitos adversos; recomendações e conclusões.

As matrizes de síntese dos 23 artigos utilizados neste trabalho estão descritas no **APÊNDICE B**.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir, encontram-se os resultados dessa pesquisa através da apresentação de quadros, tabelas e gráficos e da discussão dos dados encontrados.

O **Quadro 2**, feito a partir da matriz de síntese, enumera os artigos selecionados conforme títulos, autores, ano de publicação, periódico, idioma, tipo de estudo e nível de evidência. Quanto à data das publicações, dois artigos foram publicados em 2005, três em 2006, um em 2007, três em 2008, cinco em 2009, um em 2010, três em 2011, dois em 2012, um em 2013, um em 2014 e um em 2015.

Os artigos foram publicados nos seguintes periódicos: Anais Brasileiros de Dermatologia (02 artigos); Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (02 artigos); Dermatology (01 artigo); Aesthetic Plastic Surgery (01 artigo); British Journal of Dermatology (02 artigos); International Journal of Dermatology (02 artigos); Pediatric Dermatology (01 artigo); Journal Cosmetic Dermatolol (01 artigo); Photodermatology, Photoimmunology, Photomedicine (02 artigos); Fisioterapia em Movimento (01 artigo) ; São Paulo Medical Journal (01 artigo); Surgical & Cosmetic Dermatology (01 artigo); Dermatología Peruana (01 artigo); Acta dermatovenereologica (01 artigo); (01 artigo) no Journal of Investigative Dermatology, (01 artigo) Rev Cubana Investigaciones Biomédicas, 01 artigo na Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology., 01 artigo na Journal of Clinical Investigacion.

Quadro 2 – Especificidade sobre os artigos analisados conforme autor, ano de publicação, título do artigo, tipo de estudo e nível de evidência.

Autores	Título, idioma e periódico	Tipo de estudo	Nível de Evidência
LU-YAN, et al.2006 (Artigo 1)	Topical Tacalcitol and 308nm monochromatic eximer light: a synergic combination for the treatment of vitiligo. Inglês/ Photodermatol Photoimmunol Photomed, v.22, p.310-	Ensaio clinico controlado não randomizado	III

	314.		
EL-ZAWAHRY, et al, 2011 (Artigo 2)	A comparative study on efficacy of UVA e vs Narrow-Band UVB phototherapy in the treatment of vitiligo. Inglês/ Photodermatol Photoimmunol Photomed, v.28, p. 84–90	Ensaio clínico controlado randomizado	II
BHATNAGAR, et al. 2006 (Artigo 3)	Comparision of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. Inglês/ J Eur Acad Dermatol Venereol, v.21, p.638-642.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
ANBAR, T; et al. 2006 (Artigo 4)	Treatment of periungueal vitiligo with Erbium-YAG-LASER plus 5-fluoracil: a left to right comparative study. Inglês/ J Cosmet Dermatol, v.5(2):135-9.	Ensaio clínico controlado não randomizado	III
HUI-LAN, et al. 2009 (Artigo 5)	Combination of 308 nm Eximer laser of Topical Pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. Inglês/ Pediatr Dermatol, v.26, p.354-356.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
XU, A.E, et al. 2009 (Artigo 6)	Efficacy and safety of tacrolimus cream 0,1% in the treatment of vitiligo. Inglês/ Int J Dermatol, v.48, p.86-90.	Ensaio clínico controlado não randomizado	III
DON, P., et al. 2005 (Artigo 7)	Treatment of vitiligo with broadland ultraviolet B and vitamins. Inglês/ Int J Dermatol, v.45, p.63-65.	Ensaio clinico controlado não randomizado	III
KAPPOR,R; PHISK, M.M; JERAJANI, H.R, 2008 (Artigo 8)	Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. Inglês/ Br. j. dermatol., v.160, p.861-863.	Ensaio clinico controlado não randomizado	III
RODRIGUEZ-MARTIN,M. et al. 2009 (Artigo 9)	Randomized, duple-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical tocalciol and sunlight exposure in the treatment of adult non segmental vitiligo. Inglês/ Br. j. dermatol., v.160, p. 409-414.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
SAFWAT, M. et al. 2010 (Artigo 10)	Treatment of upper and lower Extremity vitiligo with Epidermal Grafits after CO2 laser Resurfacin	Ensaio clínico controlado não randomizado	III

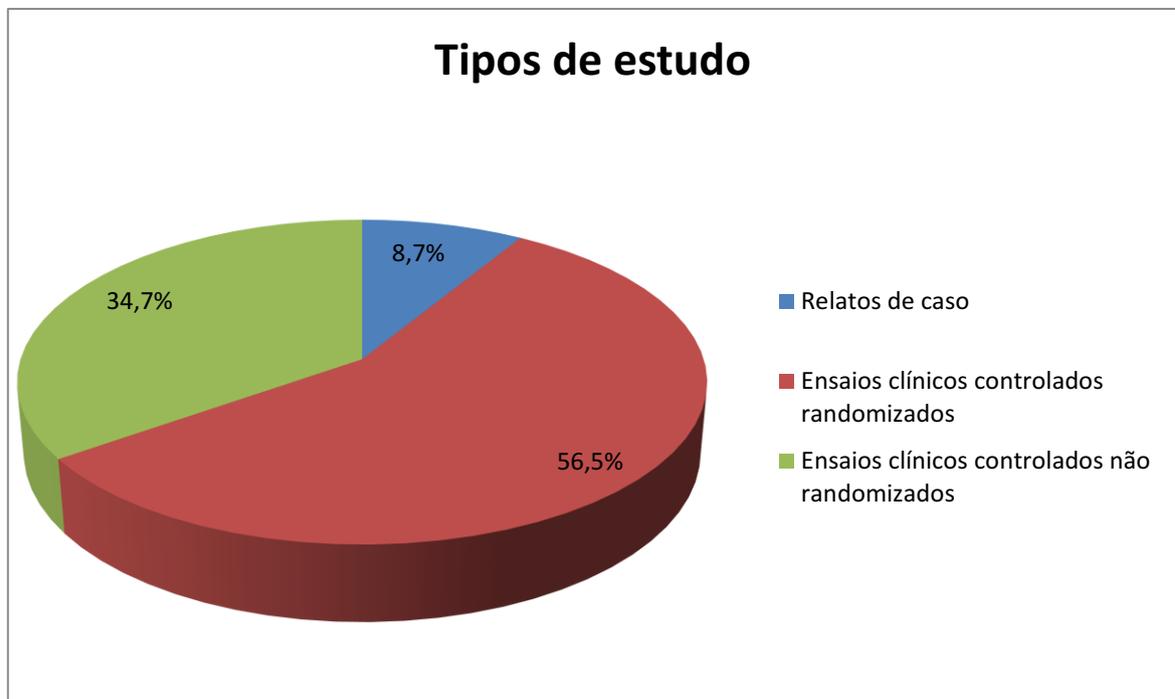
	with systemic and topical steroids. Inglês/ Aesthetic Plast Surg., v.34, p. 157-166		
VERHAEGHE, E. et al. 2011 (Artigo 11)	Intrapatient comparasion of 3008nm Monocromatic Excimer ligh and localized NB-UVB Phototherapy in the Treatment of vitiligo: A randomized controlled trial. Inglês/ Dermatology, V. 223, n.4.	Ensaio clínico\ controlado randomizado	III
RAMOS, M.G et al., 2013 (Artigo 12)	Non-cultured melanocyte/keratinocyte transplantation for the treatment of stable vitiligo on the face: report of two cases Inglês / An. Bras. Dermatol. vol.88 no.5	Relato de caso	VI
MACEDO, A.C.B. et al (2012) (Artigo 13)	Efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe e do ultravioleta B no vitiligo . Português / Fisioter. mov. vol.25 no.3	Ensaio clínico Controlado randomizado	II
TAMLER, C. et al, 2011 (Artigo 14)	Pomada de tacrolimus 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. Português / An. Bras. Dermatol. vol.86 no.1	Série de Casos Clínicos	IV
MACHADO FILHO, CD. et al , 2005 (Artigo 15)	Vitiligo: analysis of grafting versus curettage alone, using melanocyte morphology and reverse transcriptase polymerase chain reaction for tyrosinase MRNA. Inglês / Sao Paulo Med. J. vol.123 no.4	Ensaio clinic Controlado randomizado	II
ANTONIO, C.R; ANTONIO, J.R; MARQUES, A.M.V., 2011 (Artigo 16)	Excimer Laser no tratamento do vitiligo em 123 pacientes: estudo retrospectivo / Treating vitiligo with excimer laser: a retrospective study. Porttuguês/ Surg. cosmet. dermatol. (Impr.).	Ensaio clínico controlado randomizado	II
GALAZA, C. et al. 2009. (Artigo 17)	Eficacia y seguridad de la terapia tópica antioxidante versus placebo en el tratamiento del vitiligo generalizado de reciente inicio / Efficacia and security of topical antioxidant therapy versus placebo in	Ensaio clínico Controlado randomizado	II

	the treatment of vitiligo of recent onset. Espanhol/ Dermatol. peru;19(3):198-204		
ASAWANONDA, P. et al, 2008 (Artigo 18)	Targeted broadband ultraviolet b phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. Inglês/ Acta Derm Venereol.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
CAVALIÉ M. et al., 2015. (artigo 19)	Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. Inglês/ Journal of Investigative Dermatology	Ensaio clínico controlado randomizado	II
CAO C. M. M. et al., 2009 (Artigo 20)	Efectividad de un extracto de placenta humana com Calcio (Melagenina Plus) en el tratamiento del Vitiligo. Espanhol/ Rev Cubana Invest Biomed, 2009, vol.28, n.3, pp. 9-24.	Ensaio clínico controlado não randomizado	III
SINGH A. et al., 2014. (Artigo 21)	Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. Inglês/Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014;80:29-35	Ensaio clínico controlado randomizado	II
SALDANHA K.D.D. et al., 2012 (Artigo 22)	Ação da mometasona tópica nos halos pigmentares de microenxertia em vitiligo. Português /An. Bras. Dermatol. [online]. 2012, vol.87, n.5, pp. 685-690.	Ensaio clínico controlado não randomizado	III
ROJAS-URDANETA J.E.;POLEO-ROMERO A.G. , 2007 (Artigo 23)	Evaluación de un antioxidante y fórmula crema-mitocondrias estimulante sobre la piel de los pacientes con vitiligo común estable.Espanhol/ Invest Clin. 2007 Mar;48(1):21-31	Ensaio clínico controlado randomizado	II

5.1 Caracterização da amostra

Quanto à metodologia utilizada nos estudos, o gráfico1 revela que: 2 trabalhos são relatos de caso, 13 artigos são ensaios clínicos controlados e randomizados, 8 artigos são ensaios clínicos controlados não randomizados. Assim, a maioria, apresenta boa evidência científica, considerando a questão clínica abordada (EL DIB, 2007; GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003; WAGNER, 1998).

Gráfico 1- Distribuição dos artigos conforme tipo de estudo.



5.2 Caracterização dos tratamentos do vitiligo, segundo a revisão integrativa

Para nortear mais claramente a análise crítica das evidências, o Quadro 3 retrata os objetivos e os resultados obtidos em cada artigo selecionado.

Quadro 3 – Objetivos e resultados nos artigos enumerados.

Artigo	Objetivo	Resultado
01	Comparar a eficácia da combinação do Tacalcitol com MEL no tratamento do vitiligo	O Tacalcitol potencializa a eficácia do 308nm MEL (75% de repigmentação) com a terapia combinada. Lesões em face e pescoço têm melhor resposta

02	Comparar a eficácia da UVA1 com NB-UVB no tratamento do vitiligo	NB-UVB fototerapia é a melhor opção terapêutica. UVA-1 parece ser limitada no tratamento como monoterapia.
03	Comparar a eficácia da PUVA com NB-UVB em termos de eficácia, tempo de repigmentação e efeitos adversos no tratamento do vitiligo	NB-UVB teve melhor eficácia de repigmentação do que PUVA. Com relação ao tempo de início de resposta a diferença não foi estatisticamente significativa. Os efeitos adversos na terapia com PUVA prevaleceram em mais pacientes..
04	Avaliar os efeitos do tratameto de combinação do érbio-yag laser e o tópico 5-fluoracil no vitiligo peri-ungueal	A combinação mostrou ser eficaz e bastante promissora nessas regiões mais resistentes às outras formas terapêuticas (66% com resposta ótima a moderada)
05	Comparar a eficácia do MEL com e sem Pimecrolimus	A combinação com o tópico imunomodulador mostrou ser estatisticamente melhor que o laser sozinho
06	Avaliar a eficácia do tacrolimus creme 0,1% no tratamento do vitiligo	Tacrolimus tópico é uma terapia eficaz e bem tolerada, especialmente no envolvimento de lesões em cabeça e pescoço. A resposta foi pobre nas regiões de tronco e extremidades. Não houve diferenças estatísticas entre a reposta do vitiligo vulgar e segmentar.
07	Avaliar a eficácia de banda larga UVB em pacientes com vitiligo resistentes	Todos os pacientes apresentaram repigmentação significativa. Respostas máximas foram obtidas no tronco regiões proximais, Nas extremidades distais e face, pescoço, mãos e pés houve resposta intermediária. A terapia parece ser boa alternativa nos pacientes que falharam com PUVA.
08	Avaliar a eficácia e a segurança da prostaglandia E2 tópica no tratamento do vitiligo estável com < 5% de área corporal afetada	Excelente resposta principalmente no vitiligo recente. Terapia promissora para os vitiligos segmetares e focais. Ótima resposta em locais que costumam ser resistentes à outras terapias (ex: mãos, pés)
09	Investigar a eficácia e segura'nca da pomada tacalcitol mais exposição 1ª luz solar no tratamentod o vitiligo não segmentar	O estudo mostrou que a combinação com helioterapia não apresentou nenhuma vantagem adicional, comparada à helioterapia isolada.
10	Avaliar os resultados da terapia cirúrgica (enxerto) associada à outras terapias clínicas depois de atingir a estabilização da doença	Houve excelente resposta com a associação e diminuiu a recidiva das lesões pós exertia.
11	Avaliar a eficácia de 308nm MEL vs 311 NB-UVB em pacientes com vitiligo	311nm NB-UVB mostrou ser superior ao 308 nm MEL. O efeito colateral mais prevalente foi o eritema.
12	Transplante de suspensão celular de melanócitos/queratinócitos para o tratamento de vitiligo estável.	Repigmentação acima de 70% nas áreas tratadas após quatro meses
13	Comparar os efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe e do	Superioridade do tratamento com UVB em relação ao L.A.S.E.R. HeNe nesses pacientes,

	ultravioleta B em pacientes com vitiligo.	porém ambos com resultados significativos.
14	Avaliar a resposta do tacrolimo 0,1% pomada no vitiligo	Após 16 semanas de tratamento, seis pacientes com lesões nas regiões cefálica e cervical tiveram mais de 75% de repigmentação. Nas extremidades e no tronco, houve repigmentação superior a 50% em 27% dos casos.
15	Comparar repigmentação, distribuição epidérmica de melanócitos e detecção do RNAm de tirosinase através da reação de polimerase em cadeia por transcriptase reversa, em amostras de tecido de vitiligo, antes e após curetagem, seguido ou não por uma nova técnica de enxerto autólogo de pele.	Repigmentação completa foi observada em todas as áreas enxertadas, enquanto as áreas de vitiligo apenas curetadas apresentaram repigmentação parcial.
16	Analisar a eficácia e satisfação dos pacientes que usaram Eximer laser-308nm no tratamento de manchas de vitiligo em diferentes regiões anatômicas.	Concluíram que o tratamento foi eficaz. Setenta e sete dos 123 pacientes tiveram mais de 60% de repigmentação; 26 entre 40 e 59%; e 20% apresentou repigmentação inferior a 39%. As Lesões na face tiveram melhor resposta, enquanto que as manchas acrómicas localizadas em cotovelos, mãos e pés, apresentaram comparativamente resultados inferiores, porém ainda satisfatórios.
17	Determinar a eficácia da terapia antioxidante no tratamento tópico de novos casos vitiligo generalizado	A terapia tópica antioxidante estudada não foi eficaz no tratamento de novos casos vitiligo generalizado.
18	Comparar a eficácia da repigmentação de fototerapia alvo da UVB de banda larga com o de NB-UVB de forma equivalente	As respostas e a tolerância aos tratamentos com banda larga e com NB-UVB foram semelhantes e o início da repigmentação ocorreu a partir da quarta semana de tratamento na maioria dos pacientes.
19	Avaliar a manutenção da repigmentação com tacrolimus 0,1% em áreas previamente repigmentadas com sucesso.	A terapia de manutenção com Tacrolimus a 1% se mostrou especialmente eficaz nas áreas da face e pescoço com taxas de despigmentação de apenas 4%, enquanto o grupo placebo apresentou taxas de 40%.
20	Avaliar a ação do extrato alcóolico de placenta humana com cálcio (Melagenina Plus)	A efetividade terapêutica da melagenina Plus nesse estudo chegou aos 86%, somando-se os casos de repigmentação notável e parcial.
21	Comparar a eficácia e a tolerabilidade da minociclina oral com mini-pulso oral de corticosteróides em vitiligo ativo.	A minociclina oral se mostrou mais eficaz no processo de repigmentação com 12% dos pacientes desse grupo apresentando repigmentação > 75%. Enquanto os corticosteróides apresentaram melhores resultados quanto à prevenção de novas lesões.
22	Estudar a ação do corticoesteróide tópico mometasona sobre halos de	O estudo demonstrou que a área mediana de repigmentação dos halos, após 06 meses da associação enxerto e terapia tópica com

	repigmentação após enxertos autólogos por punch em pacientes com vitiligo estável clinicamente.	mometasona, foi maior (25,96 mm ²) do que a dos halos não tratados com o corticóide (13,86 mm ²)
23	Avaliar a aplicação de uma fórmula antioxidante e estimulante mitocondrial tópica em áreas leucodérmicas de pacientes com vitiligo vulgar estável.	Os grupos tratados com creme antioxidante e estimulante mitocondrial apresentaram os melhores resultados, com pontuação em relação à quantidade clínica do pigmento, 10,4 e 9,77, enquanto os demais grupos pontuaram apenas 1,23; 1,16; 0,08.

O tratamento do vitiligo utilizando fototerapia foi descrito em 11 artigos selecionados, sendo a fototerapia com NB-UVB relatada por quatro autores (EL-ZAWAHRY, B.M, et al., 2011; BHATNAGAR, A et al., 2006; ASAWANOND A, P. et al., 2008; VERHAEGHE, E. et al., 2011); a fototerapia com UVA por dois autores (EL-ZAWAHRY, B.M. et al., 2011; BHATNAGAR, A. et al., 2006); a fototerapia com Excimer Laser por quatro autores (LU-YAN, T. et al., 2006; HUI-LAN. Y et al., 2009; ANTONIO, C.R., 2011; VERHAEGHE, E. et al., 2011), a fototerapia UVB-banda larga por três autores (DOM, P. et al., 2005; ASAWANOND A, P. et al., 2008; MACEDO, A.C.B. et al., 2012) e a fototerapia com Erbium-yag-laser utilizada no tratamento do vitiligo peri-ungueal em um artigo (ANBAR, T.G., et al. 2006). Um estudo expôs a helioterapia (RODRIGUEZ-MARTIN, M. et al., 2009), como tratamento para o vitiligo.

Quatro estudos tiveram como objetivo principal avaliar o tratamento com imunomoduladores tópicos, três deles utilizaram tacrolimus (TAMLER, C. et al., 2011; XU, A.E et al., 2009; CAVALIÉ, M. et al., 2015.) e um, pimecrolimus (HUI-LAN, Y. et al., 2009). Dois estudos avaliaram a eficácia da vitamina D, tacalcitol, como possível potencializador dos efeitos das fototerapias (LU-YAN, T. et al., 2006; RODRIGUEZ-MARTIN, M. et al., 2009). Quatro artigos trazem a abordagem cirúrgica para o tratamento do vitiligo. (SAFWAT, M.;HOSNY, E., 2010; MACHADO FILHO, C.D. et al., 2005; SALDANHA et al., 2012; RAMOS, M.G et al., 2013).

Nos demais estudos selecionados sobre a terapêutica do vitiligo, 01 estudo comparou a eficácia e a tolerabilidade da minociclina oral versus mini-pulso oral de corticosteróides em vitiligo ativo. (SINGH A. et al., 2014).

Outras terapias alternativas ainda foram abordadas em 04 artigos: 02 artigos referentes ao uso de antioxidante tópico (GALAZA, C. et al. 2009; ROJAS-URDANETA J.E.; POLEO-ROMERO A.G. , 2007) e 01 artigo de CAO et al., 2009 que traz o uso da melagenina Plus e 01 artigo sobre o uso da prostaglandina E2 (KAPPOR, R. et al., 2008)

5.2.1 TERAPIAS COM CORTICOIDE

Em ensaio clínico inédito, Singh et al. (2014) compararam a eficácia e a tolerabilidade da minociclina oral versus mini-pulso oral de corticosteróides em vitiligo ativo. Dos 50 pacientes selecionados, foram constituídos 02 grupos: Grupo I – pacientes que receberam minociclina 100 mg / dia; Grupo II – pacientes que receberam 2,5 mg de dexametasona (vo), em dois dias consecutivos por semana (ver Artigo 21).

Após 06 meses de tratamento, os grupos apresentaram redução semelhante na pontuação referente ao escore de atividade da doença vitiligo (VIDA), porém a minociclina oral se mostrou mais eficaz no processo de repigmentação com 12% dos pacientes desse grupo apresentando repigmentação > 75%, enquanto apenas 4,0% dos pacientes do grupo II apresentaram a mesma resposta. No entanto, os corticosteróides apresentaram melhores resultados quanto à prevenção de novas lesões, tendo apenas 12% dos pacientes observado o surgimento de novas lesões contra 24% dos pacientes que utilizaram a minociclina oral.

5.2.2 FOTOTERAPIAS

NB-UVB X PUVA

Em El-Zawahry et al (2011) foi realizado um estudo comparativo com 40 pacientes, 15 homens e 25 mulheres, entre dezoito e sessenta e cinco anos, que possuíam vitiligo do tipo vulgar (mais de 10% da área corporal), utilizando fototerapia de repigmentação com UVB de banda estreita (NB- UVB) em 20 pacientes e UVA 1

em outros 20, divididos em dois grupos, nos quais 10 receberam doses baixas e 10 doses moderadas de UVA 1. A avaliação da resposta ao tratamento foi feita a partir do método tradicional (um dermatologista cego, examinando fotografias dos pacientes antes e depois das terapias), bem como o uso de escores objetivos (VASI E VETF) recomendados pela Associação Britânica de Dermatologia (ver Artigo 2).

No que diz respeito à resposta ao tratamento no grupo NB-UVB, os resultados foram semelhantes aos relatórios anteriores de Anbar et al. (2006), onde 75% dos pacientes apresentaram melhora acentuada (48%) e moderada resposta (27%), enquanto a resposta leve foi encontrada em 25% dos casos. Nos pacientes do grupo A (UVA 1), após 36 sessões de terapia, apenas 25% apresentaram melhora (5% muito bom e 20% moderada), enquanto 75% dos casos foram respostas pobres. De acordo com esse estudo, NB-UVB fototerapia continua a ser a opção mais eficaz e segura de tratamento. A resposta com UVA-1 parece ser dose-dependente e bastante limitada como monoterapia (ver Artigo 2).

Igualmente Bhatnagar et al. (2006) demonstraram a excelente resposta terapêutica à NB-UVB em pesquisa realizada com 50 pacientes, com idade entre 12 e 50 anos, que comparou a eficácia, tempo de repigmentação e efeitos adversos nos tratamentos NB-UVB e PUVA (UVA 1 e psoroleno). Esse estudo, mostra a superioridade da NB-UVB comparada à fototerapia com UVA 1 com psoroleno. A repigmentação média nesse estudo com NB-UVB foi 52,24%, enquanto que no grupo PUVA foi 44,7% em um período de tratamento comparável. Quando excluídas áreas de resistente às terapias, como mão e pés, a resposta ao NB-UVB foi ainda maior (67,57% vs. 54,2%). Em ambos os grupos, a resposta foi melhor na face, tronco e membro superior.

O tempo de repigmentação inicial foi semelhante nas duas terapias. Foram observados mais efeitos adversos na PUVA comparada a NB-UVB. O tempo médio de tratamento no estudo foi cerca de 6 meses, o que pode não ter sido suficiente para avaliar uma boa resposta terapêutica. Estudos maiores, com mais tempo de tratamento e acompanhamento são necessários (BHATNAGAR, A et al., 2006) (ver Artigo 3).

UVB banda larga

A pesquisa realizada por DOM, P et.al (2005) avaliaram a eficácia de UVB de banda larga em nove pacientes com vitiligo resistentes à fototerapia PUVA que haviam sido acompanhados por um período de 12 meses. Nove pacientes obtiveram boa recuperação (51-75%) ou excelente resposta (76-100%) com UVB banda larga. A resposta do paciente ao tratamento foi avaliada por meio de fotografias e do método da área de superfície (BSA), usando a Regra de 9s. O percentual de repigmentação variou com o tempo de tratamento e local anatômico.

Este estudo confirmou que UVB banda larga é eficaz no tratamento do vitiligo e pode oferecer uma alternativa para os pacientes que não conseguem tolerar ou que são resistentes à PUVA. UVB de banda larga tem menos efeitos colaterais que PUVA e dispensa o uso do psoraleno. Além disso, é mais rentável que UVB banda estreita (ver Artigo 7).

UVB x NB-UVB

Em um ensaio clínico randomizado controlado, Asawanonda, P. et al (2008) compararam a eficácia entre o tratamento com fototerapia UVB de banda larga com a do NB-UVB. O estudo foi feito em 10 pacientes, com o total de 20 lesões acrómicas selecionadas de forma aleatória para receber ou UVB de banda larga ou fototerapia NB-UVB. O tratamento foi feito por um período de 12 semanas, sendo duas sessões por semana. As respostas e a tolerância aos tratamentos com banda larga e com NB-UVB foram semelhantes e o início da repigmentação ocorreu a partir da quarta semana de tratamento na maioria dos pacientes (ver Artigo 18).

HeNe x UVB

Macedo, et al. (2012), compararam os efeitos do L.A.S.E.R. HeNe e do UVB no vitiligo, em um ensaio clínico randomizado. Foram selecionados 22 pacientes, sendo 11 mulheres e 11 homens, entre 12 e 60 anos de idade. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a ordem de chegada ao serviço. O grupo A

foi composto por 12 pessoas, as quais foram submetidas à aplicação do L.A.S.E.R. HeNe, e o grupo B, composto por 10 pessoas, recebeu o Ultravioleta B. O tratamento foi feito duas vezes por semana, durante cinco semanas. O grupo A apresentou uma redução de 14,86% das manchas acromicas, e o grupo B, de 17,32%. Esses números determinaram a superioridade do tratamento com UVB em relação ao L.A.S.E.R. HeNe nesses pacientes, porém ambos com resultados significativos. Em relação às regiões tratadas, os melhores efeitos no grupo A foram no antebraço, enquanto que no grupo B, na região da perna e com menor redução nas mãos (ver Artigo 13).

Excimer laser

Antonio; Marques, et al. (2011), analisaram a eficácia do Excimer laser-308nm no tratamento do vitiligo em diversas regiões corporais (face, tronco, braços, cotovelos, dorso das mãos/dedos, pernas, genitália, joelhos e dorso do pé), através de um ensaio clínico randomizado, entre os anos de 2007 e 2010. A população estudada foi composta por 123 pacientes, sendo 47 homens e 76 mulheres, com idades entre 4 e 76 anos. O tratamento foi feito duas vezes a cada semana, com intervalo de pelo menos 72 horas entre uma sessão e outra (ver Artigo 16).

Através de uma comparação feita por examinadores independentes, que utilizaram as anotações dos aspectos clínicos e registros fotográficos das lesões antes e após o tratamento, concluíram que o mesmo foi eficaz. Setenta e sete (77) dos 123 pacientes tiveram mais de 60% de repigmentação; 26 entre 40 e 59%; e 20% apresentou repigmentação inferior a 39%. As Lesões na face tiveram melhor resposta, enquanto que as manchas acromicas localizadas em cotovelos, mãos e pés, apresentaram comparativamente resultados inferiores, porém ainda satisfatórios (ver Artigo 16).

Em estudo avaliando a eficácia de 308nm Monochromatic Excimer Light (MEL) contra 311nm NB-UVB em pacientes com vitiligo, Verhaeghe, et al. (2011) demonstraram em ensaio clínico randomizado com 11 pacientes, com três lesões selecionadas tratadas cada uma com NB-UVB, MEL e placebo, que vinte por cento das lesões tratadas com NB-UVB alcança repigmentação acima de 50%. Nenhuma

das lesões tratadas com MEL obteve repigmentação superior a 50%. Nesse estudo a eficácia de 311 nm localizada com NB-UVB foi superior a 308nm MEL (ver Artigo 11)

5.2.3 ANÁLOGOS DA VITAMINA D

Tacalcitol

LU-YAN, et. al. (2006) realizaram um estudo clínico com 35 pacientes comparando a eficácia da combinação da terapia de luz monocromática 308nm excimer laser (MEL) com tacalcitol tópico e MEL isoladamente. Os pacientes se submeteram a terapia combinada (MEL e tacalcitol) de um lado do corpo e do outro lado, MEL e placebo. As porcentagens com maiores repigmentação ocorreram no lado com o tacalcitol e as lesões do rosto e pescoço responderam melhor do que aquelas no tronco e extremidades. Portanto, concluiu-se que há um efeito sinérgico na terapia de combinação, alcançando uma porcentagem de pigmentação mais cedo e com menor dosagem total (ver Artigo 1).

Já no tratamento combinado do tacalcitol com helioterapia, RODRÍGUEZ et al. (2009) em ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado, declara que não observaram nenhuma vantagem adicional da associação em comparação à helioterapia isolada. O estudo foi realizado com 80 pacientes, na faixa etária de 18-72 anos. O primeiro grupo constituído por 40 pacientes recebeu tacalcitol e luz solar. O segundo grupo, também formado por 40 pacientes, recebeu luz solar e placebo. Não foi observada diferença significativa no tempo de resposta e grau de repigmentação nas duas análises (ver Artigo 9).

5.2.4 IMUNOMODULADORES

Tacrolimus

A fim de reduzir o elevado risco de recidiva de despigmentação, estimado em 40% no primeiro ano, após uma bem sucedida repigmentação, Cavalié et al. (2015) mostraram que a aplicação duas vezes por semana de uma pomada de Tacrolimus a 0,1% durante 06 meses foi eficaz na manutenção da pigmentação. Enquanto o grupo placebo, composto por 16 pacientes, com 31 manchas acrómicas

repigmentadas com sucesso, apresentou taxas de despigmentação em 48,4% das lesões, o grupo que fez uso do Tacrolimus a 1%, composto por 19 pacientes com 41 manchas repigmentadas com sucesso, apenas 26,8% das lesões sofreram despigmentação (ver Artigo 19).

Em estudo realizado na China, Xu, et al. (2009) avaliaram a eficácia do tacrolimus tópico no tratamento do vitiligo em trinta pacientes, tratados com a pomada por pelo menos 4 meses, a idade média dos pacientes foi de 30 anos, 80% deles tinha vitiligo vulgar e 20% vitiligo segmentar. As respostas clínicas foram documentadas durante as visitas e fotografias antes e depois do tacrolimus. Foi observada excelente repigmentação (37%) em regiões da cabeça e pescoço, porém, pouca resposta envolvendo tronco e extremidades (4%). Não houve nenhuma estatística significativa entre vitiligo vulgar e segmentar (Artigo 6).

Tamler, et al. (2011) realizaram um ensaio clínico não randomizado, com 10 pacientes, sendo quatro mulheres e seis homens, para avaliar a resposta do tratamento tópico do vitiligo com tacrolimus 0,1% pomada, 2x/dia, em lesões na face, região cervical, tronco e membros. No tronco e nos membros foi utilizado a região homolateral as lesões do lado direito como controle, sem aplicação da pomada. Após 16 semanas de tratamento, seis pacientes com lesões nas regiões cefálica e cervical tiveram mais de 75% de repigmentação. Nas extremidades e no tronco, houve repigmentação superior a 50% em 27% dos casos (Artigo 14).

Pimecrolimus

No trabalho de Hui-lan et al (2009), compararam os resultados do 308 nm Excimer Laser com e sem associação com pimecrolimus no tratamento do vitiligo em crianças, com idade média de 10,1 anos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: terapia combinada (grupo A) e não combinada (grupo B). A dose inicial de radiação foi ajustada de acordo com a extensão do eritema formado após o tratamento anterior. Após 30 semanas de tratamento, 71% do grupo A obteve grau 3 e 4 de repigmentação, comparado a 50% do grupo B. A associação do tópico

pimecrolimus com Excimer laser é estatisticamente maior do que o laser isolado (Artigo 5).

5-fluoracil

Outra opção terapêutica é relatada no estudo Anbar et al (2006), no qual utilizaram o imunomodulador 5-fluoracil (5-FU) na combinação com Érbio Yag laser no tratamento das lesões do vitiligo periungueais. O estudo foi realizado com 9 participantes, 33% apresentando acentuada repigmentação após o tratamento, 33% apresentaram pigmentação acentuada e o resto dos pacientes apresentou controle da lesão com ligeira melhora (Artigo 4).

5.2.5 TRATAMENTOS CIRÚRGICOS

Enxertos

Os resultados da pesquisa realizada por Saldanha et al. (2012) sugerem um impacto positivo do uso da mometasona pós-enxerto autólogo por punch em pacientes com vitiligo estável há pelo menos 01 ano. O estudo demonstrou que a área mediana de repigmentação dos halos, após 06 meses da associação enxerto e terapia tópica com mometasona, foi maior (25,96 mm²) do que a dos halos não tratados com o corticóide (13,86 mm²) (Artigo 22).

A terapia de enxerto no tratamento do vitiligo na pesquisa de SAFWAT (2010) avaliam o resultado associado à terapia clínica em quatorze pacientes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento clínico isolado e que possuem a forma estável do vitiligo. Os pacientes fizeram uso de prednisolona oral em dose baixa, uma semana antes da cirurgia e durante dois meses após. Além disso, os pacientes após o enxerto epidérmico utilizaram corticosteróides tópicos por um mês do pós-operatório. A taxa de repigmentação variou de bom a excelente (80-100%) e dependeram do tipo, tamanho, local e estabilidade das lesões. Os melhores

resultados são relatados para o vitiligo focal e segmentar. Áreas acrais, maléolo e joelho são menos sensíveis à cirurgia (Artigo 10).

Transplante celulares

RAMOS, et al. (2013), avaliaram a eficácia do transplante de suspensão celular de melanócitos/queratinócitos, através de dois relatos de caso, em pacientes refratários a outros tipos de tratamento e com vitiligo estabilizado há pelo menos um ano. A técnica empregada consiste na separação de células epidérmicas de uma região doadora, e aplicação destas na região receptora despigmentada, após dermoabrasão. Os pacientes apresentaram repigmentação superior a 70% nas áreas tratadas após quatro meses (Artigo 12).

5.2.6 TERAPIAS ALTERNATIVAS

Melagenina

Os achados do estudo de Cao et al. (2009), utilizando a Melagenina Plus, um extrato alcóolico obtido da placenta humana associado ao cálcio, evidenciaram uma diferença altamente significativa nos resultados do tratamento do vitiligo, correlacionado principalmente aos seguintes fatores: idade, tempo de evolução do vitiligo e duração do tratamento. O estudo mostrou repigmentação superior a 75% da área corporal em faixas etárias mais jovens (< 15 anos), com menos de um ano de evolução da doença e com duração da terapêutica maior que 01 ano, correspondendo à 88,7%, 86,5% e 82,3% dos pacientes, respectivamente (Artigo 20).

Antioxidante Mitocondrial

Baseado na teoria do estresse oxidativo, uma das hipóteses atualmente aventadas para explicar a etiopatogenia do vitiligo, Urdaneta e Poleo (2007) propuseram uma terapia alternativa para o tratamento do vitiligo estável vulgar, utilizando um tópico antioxidante e estimulante mitocondrial, cujo ingrediente ativo é

o extrato aquoso de Vitillium, associado ou não ao consumo de antioxidantes orais e fenilalanina.

Para tal, foi realizado um ensaio clínico envolvendo 137 pacientes, divididos em 05 grupos: grupo 1-aplicação de creme antioxidante e estimulante mitocondrial+ ingestão de suplemento vitamínico+ fenilalanina; grupo 2- creme placebo+ ingestão de suplemento vitamínico+ fenilalanina; grupo 3- ingestão de suplemento vitamínico+ fenilalanina; grupo 4: creme placebo; grupo 5-creme antioxidante e estimulante mitocondrial.

Dos 05 grupos avaliados, os grupos 1 e 5, tratados com creme antioxidante e estimulante mitocondrial, apresentaram os melhores resultados, com pontuação em relação à quantidade clínica do pigmento, respectivamente (10,4 e 9,77), enquanto os grupos 2, 3 e 4, pontuaram apenas (1,23; 1,16; 0,08, respectivamente (Artigo 23).

Galaza, et al. 2009, realizaram um ensaio clínico randomizado controlado para avaliar os efeitos e a segurança do tratamento antioxidante tópico versus placebo para casos de vitiligo generalizado de início recente. O estudo foi feito com 60 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos com 30 pessoas cada. A média de idade foi de 40 anos. Um grupo foi tratado com gel antioxidante tópico, aplicado nas lesões duas vezes por dia, durante 10 semanas. Enquanto o outro grupo tratado com placebo. Ao final, concluíram que a terapia tópica antioxidante estudada não foi eficaz no tratamento de novos casos vitiligo generalizado (Artigo 17).

Prostaglandina E2

Kapoor; Phisk; Jerajani (2008) determinaram a eficácia e segurança da prostaglandina E2 (PGE2) tópica no tratamento do vitiligo envolvendo <5% da área de superfície corporal, em cinquenta e seis pacientes com vitiligo estável do tipo vulgar, focal, segmentar, labial e genital. A solução em gel de PGE2 foi passada duas vezes por dia durante 6 meses. A avaliação baseou-se no grau de repigmentação. O estudo mostrou que a PGE2 tópica é uma terapia promissora no

tratamento do vitiligo estável e localizado e fornece um ótimo prognóstico para vitiligo de início recente, vitiligo segmentar e focal. Além disso, essa terapia apresentou excelente resposta em locais que não costumam responder tão bem à outras terapias, como mãos, planta dos pés, genitais (Artigo 8).

5.3 Análise crítica e síntese do conhecimento a partir da revisão integrativa

Este trabalho de revisão analisou 23 artigos, abordando uma vasta gama de intervenções terapêuticas, com tamanho da amostra nos estudos variou de 11 a 300 participantes e a duração dos estudos variando de 06 meses a 03 anos.

Todos os artigos avaliaram o grau de repigmentação após as terapêuticas empregadas, porém, nenhum estudo avaliou a permanência a longo prazo dessa repigmentação. O tempo máximo de seguimento pós-terapêutica foi de apenas 06 meses.

Quanto às terapias utilizadas: 11 artigos abordaram tratamentos com fototerapias; quatro, abordaram terapias com imunomoduladores; quatro, terapias alternativas; quatro, terapêuticas cirúrgicas e dois artigos sobre corticoterapia.

Do total de artigos, seis (06) avaliaram terapias combinadas, observando-se maiores taxas de repigmentação nas terapias que associam enxerto com corticóides (80-100%), devido à repigmentação satélite. Ressalta-se que o corticoide tópico continua a ser a terapia de escolha em vitiligo leves a moderados. A combinação do tacalcitol com luz apresentou resultados divergentes quanto à eficácia: enquanto a combinação de tacalcitol com MEL evidenciou melhores resultados de repigmentação de 75 a 100% (Lu-yan, et al. 2006); a associação do tacalcitol com helioterapia não apresentou nenhuma vantagem adicional, comparada à helioterapia isolada (Rodriguez-Martin, M. et al 2009). As melhores respostas foram em regiões do rosto e pescoço, comparada às regiões como tronco e extremidades. Segundo Hui-lan et al. (2009), a combinação de MEL com pimecrolimus foi estatisticamente melhor que o laser sozinho (71% vs 50% de repigmentação, respectivamente). As melhores respostas foram em face e tronco, enquanto nos dedos teve resposta

pobre. Resultados promissores foram observados no estudo Anbar, T. et al. (2006) avaliando a associação do ER-YAG laser com 5-fluoracil, o qual mostrou ótimos resultados no tratamento de lesões periungueais, 66% dos participantes apresentaram moderada a acentuada repigmentação.

Quanto às terapêuticas envolvendo imunomoduladores, os estudos de AJE et al. (2009) e Tamler et al. (2011) avaliaram a eficácia do tacrolimus pomada 0,1% mostrando resultados equivalentes, com repigmentação maior que 75% em região cefálica e cervical. Contudo, a resposta foi pobre nas extremidades e tronco e apenas 27% dos pacientes obtiveram resultados bons a excelentes. Nos casos de vitiligo segmentar houve uma resposta parcial à pomada, mas nas regiões da cabeça e pescoço não houve uma diferença significativa na resposta do vitiligo segmentar e vulgar. Cavalie et al. (2015) em seu estudo utilizando tacrolimus 0,1%, mostra sua eficácia na prevenção de despigmentação em lesões previamente tratadas com sucesso, com taxa de manutenção da repigmentação em seis meses de 78% contra 54% no grupo placebo.

Cinco (05) artigos selecionados abordaram a comparação sobre as diversas fototerapias. Os estudos de Don et al (2005) e Asawanonda et al (2008) concordam que as fototerapias com UVB banda larga e NB-VB têm respostas similares no tratamento do vitiligo e demonstram repigmentação significativa em ambos estudos (mais de 75% em algumas áreas). Don, P. et al (2005) relata que UVB oferece mais vantagens que PUVA, podendo ser alternativa aos pacientes que não toleram ou que falharam no tratamento com PUVA. Respostas máximas foram obtidas no tronco e extremidades proximais e respostas intermediárias em face, pescoço, mão e pés.

Igualmente, Bhatnagar et al (2006) e El-Zawahry et al (2011) comparando NB-UVB com PUVA concluem que NB-UVB fototerapia teve melhores resultados em termos de repigmentação do que PUVA, excluindo locais resistentes como mãos e pés, além de menores efeitos colaterais. Em ambos, a resposta foi melhor observada na face. Em outro estudo comparativo envolvendo a fototerapia UVB, Macedo et al (2012) a compara com laser de baixa potência HeNe e demonstra a superioridade dos resultados da UVB. Destarte, Verhaeghe, E. et al (2011) e Antônio (2011) abordam a terapia com 308 nm MEL em seus estudos. O primeiro mostra que NB-UVB é mais eficaz no tratamento do vitiligo que o MEL: 20% das lesões tratadas

com NB-UVB atingiu mais de 50%, enquanto que nenhuma das lesões tratadas com MEL obteve essa faixa. Porém, 308nm MEL apresenta também uma alta taxa de reposta e cabe ressaltar:

“A utilização do *excimer* laser 308nm, estabelecida recentemente para o tratamento de vitiligo, mostrou grande eficácia, uma vez que os primeiros relatos evidenciaram resposta inicial após apenas 10 sessões e apresentaram aumento da taxa de repigmentação com a continuidade do tratamento. Considerando que para outras modalidades de terapêutica UV a repigmentação inicial raramente pode ser esperada antes da décima semana, os resultados proporcionados pelo *excimer* laser causaram avanço no tratamento do vitiligo” (Antonio, 2011, p. 17-19)

Com as novas descobertas no campo da patogenia do vitiligo têm surgido novas terapias alternativas, cujos resultados ainda se mostram inconsistentes, necessitando de uma investigação mais aprofundada. Estudos como a terapia antioxidante apresentou resultados controversos em dois artigos analisados: enquanto um artigo mostrou uma maior repigmentação nos grupos que o utilizaram, principalmente quando associado ao uso de antioxidantes orais (suplementos vitamínicos) e fenilalanina, outro artigo não mostrou nenhuma eficácia.

Algumas terapias mostradas nos artigos selecionados ainda não têm comprovação de meta-análise como é o caso da melagenina (extrato placentário) e minociclina. Embora esses estudos tenham apresentado taxas de repigmentação significativas, chegando a 86%, no primeiro, apresentam como principais limitações a ausência de grupo placebo e o tempo relativamente curto de acompanhamento, variando de 06 (seis) meses a 02 (dois) anos.

A grande maioria dos tratamentos responde de forma mais eficaz em áreas anatômicas como face e pescoço, principalmente às terapias de luz UV e terapias tópicas. As regiões do tronco têm resposta intermediária, enquanto lesões nas extremidades distais são ainda mais resistentes. Contudo, para esses locais como mãos, planta dos pés e genitais que não costumam responder tão bem às terapias mais utilizadas, mostrou ser uma boa opção o uso de prostaglandina E2 tópica descrita no estudo de Kappor et. al (2008), bem como o uso do laser Erbium Yag

acrescido de 5-fluoracil no estudo de Anbar et. al (2006), que evidenciou boa resposta em lesões periungueais.

6. Limitações do trabalho

Foram encontradas dificuldades em comparar respostas obtidas a partir desses estudos, pois, observam-se inúmeras variáveis. Dentre elas, os estudos realizaram a comparação de repigmentação em locais anatômicos distintos e isso torna as comparações pouco precisas, uma vez que há áreas sabidamente mais resistentes à repigmentação, como extremidades dos membros e o local da lesão, portanto, confere prognóstico.

Outro possível viés encontrado diz respeito a não padronização dos métodos avaliativos de resposta ao tratamento. Na maioria dos estudos foram utilizadas escalas de porcentagem do acometimento das lesões por meio de fotografias antes e depois do tratamento. Contudo, essa avaliação é subjetiva, do tipo operador-dependente. O placar VASI utilizado em alguns estudos é um método seguro na avaliação da despigmentação e deve ser realizado em cada área: couro cabeludo, tronco, extremidades superiores e inferiores. Com relação aos estudos com fototerapias, há diferentes protocolos de irradiação e isso também dificultou a comparação entre eles.

Outra limitação observada em grande parte dos estudos selecionados foi o tamanho relativamente pequeno das amostras utilizadas nos estudos (11 a 300 participantes). Além disso, o tempo de acompanhamento dos estudos foi relativamente curto (média de 06 meses) e não houve seguimento a longo prazo a fim de avaliar a recorrência da atividade da doença.

Apenas um estudo selecionado avaliou a qualidade de vida dos pacientes pós-tratamento, o que torna evidente a falta de medidas que avaliem o grau satisfação dos resultados na perspectiva dos pacientes.

Da mesma forma, verifica-se que não houve nenhum estudo retratando o uso de psicoterapias, embora ela seja considerada atualmente indispensável para uma

resposta terapêutica satisfatória. Ademais, poucos estudos falam sobre terapias em crianças.

Nenhum artigo selecionado abordou a terapia de despigmentação por meio do uso de agentes clareadores ou camuflagem.

Quanto aos efeitos adversos, os estudos mostraram que tanto imunomoduladores, como fototerapias sejam responsáveis por uma possível reação carcinogênica, embora ainda haja a necessidade de mais pesquisas para avaliar o verdadeiro potencial cancerígeno dessas terapias. As demais terapêuticas apresentam reações adversas leves como pruridos, bolhas ocasionais e eritemas a depender do tempo e intensidade de exposição. Sendo a única terapia considerada inócua, a melagenina.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo são importantes para identificar as principais terapias empregadas no tratamento do vitiligo e esclarecer a eficácia de cada uma delas, determinando quais as melhores opções a serem utilizadas a depender do tipo do vitiligo, local das lesões, tempo de doença e poder de resposta.

Neste trabalho foi constatado que diversos estudos relataram a eficácia dos tratamentos combinados para o vitiligo. A terapia combinada com tópicos análogos da vitamina D e fototerapia (PUVA ou NB-UVB) pode ser eficaz para o vitiligo. Entretanto, a terapia tópica do análogo de vitamina D isolado mostrou ser menos eficiente.

O corticoide tópico continua a ser utilizado como primeira linha no tratamento do vitiligo leve a moderado. Porém, nos pacientes com vitiligo segmentar, o corticosteroide não é o tratamento de escolha. A fototerapia com NB-UVB torna-se a primeira linha nessas situações. Nos pacientes com vitiligo progressivo, os corticosteroides podem ser administrados por via oral.

Nos estágios mais avançados do vitiligo e em áreas pequenas, como as pálpebras, por exemplo, pode-se lançar uso dos imunomoduladores. O tacrolimus tópico mostrou ser eficaz tanto no processo de repigmentação quanto na prevenção da despigmentação, embora a segurança de utilização contínua a longo prazo ainda não esteja bem estabelecida. É necessário abordar a recorrência do vitiligo e os efeitos cancerígenos inesperados. A terapia de combinação com fototerapias foi relatada como sendo eficaz.

Os estudos sugerem que as fototerapias são ideais para o vitiligo estável. A terapia com NB-UVB evidenciou ser superior à terapia PUVA, com maior eficácia e menor recorrência do vitiligo e ocorrência de reações adversas. NB-UVB é a fototerapias de primeira linha em adultos com vitiligo. Ainda faltam evidências para definir o limite superior de sessões de radiação para o tratamento com NB-UVB para indivíduos com vitiligo, embora o recomendado seja 12 meses.

A terapia de luz 308-nm excimer laser tem sido relatada como excelente, podendo ser aplicadas em lesões em que são esperadas repigmentação tais como face, pescoço, mama e braço. No entanto, para irradiar lesões extensas como no tronco que requer uma grande quantidade de tempo, opta-se pelo uso de fototerapia NB-UVB. Portanto, está indicado em pacientes com menos de 20% do corpo acometido.

Os procedimentos cirúrgicos ficam reservados aos pacientes com vitiligo estável e que não respondem a terapêuticas prévias.

Os estudos que abordam as terapias alternativas com antioxidantes e homeopáticos não determinaram resultados significativos e nem o papel exato que essas substâncias possam desempenhar no tratamento do vitiligo.

Sendo assim, percebe-se que muitos agentes terapêuticos têm sido usados no tratamento do vitiligo, mas nenhum traz um tratamento definitivo, devendo, portanto, o tratamento ser individualizado. Em geral, observa-se que lesões em face e pescoço respondem muito bem aos tratamentos tópicos e terapias de luz UV. Lesões em tronco e em regiões proximais tem nível de resposta intermediário, enquanto lesões nas extremidades distais são mais recalcitrantes para todas as formas de tratamentos e a forma segmentar é mais resistente ao tratamento que a forma não segmentar.

Destarte, novas drogas têm surgido como os imunomoduladores e aliados às terapias convencionais e à boa relação médico-paciente, têm permitido grandes sucessos na terapêutica da doença.

REFERÊNCIAS

ANBAR, T. et al. Treatment of periungueal vitiligo with Erbium-YAG-LASER plus 5-fluoracil: a left to right comparative study. **Journal Cosmetic Dermatology**, v.5(2):135-9, 2006.

ANTONIO, C.R; ANTONIO, J.R; MARQUES, A.M.V. Excimer Laser no tratamento do vitiligo em 123 pacientes: estudo retrospectivo / Treating vitiligo with excimer laser: a retrospective study. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. v.3, n.3, 2011.

ASAWANONDA, P. et al. Targeted broadband ultraviolet b phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. **Acta dermato-venereologica**, v.88, p.376-81, 2008.

Azulay RD, Azulay DR. **Dermatologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BELLET, J.S; PROSE, N.S. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n.6, p.631-636, 2005.

BHATNAGAR, et al. Comparision of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. **Journal European Academy of Dermatology and Veneorology**, v.21, p.638-642, 2006.

BOLOGNA J, JORIZZO J, RAPINI RP. **Dermatologia**. 2. ed (traduzida), Rio de Janeiro: Mosby-Elsevier, 2011.

CAO C. M. M. et al. Efectividad de un extracto de placenta humana com Calcio (Melagenina Plus) en el tratamiento del Vitiligo. **Revista Cubana Invest Biomed**, vol.28, n.3, p. 9-24, 2009.

CAVALIÉ M. et al. Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Study. **Journal of Investigative Dermatology**, 2015.

DON, P. et al. Treatment of vitiligo with broadland ultraviolet B and vitamins. **International Journal of Dermatology**, v.45, p.63-65, 2005.

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007. Disponível em: Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em 15 abr. 2015.

EL-ZAWAHRY, et al. A comparative study on efficacy of UVA e vs Narrow-Band UVB phototherapy in the treatment of vitiligo. **Photodermatology, Photoimmunology, Photomedicine**, v.28, p. 84–90, 2011.

GALAZA, C. et al. Eficacia y seguridad de la terapia tópica antioxidante versus placebo en el tratamiento del vitiligo generalizado de reciente inicio / Efficacia and security of topical antioxidant therapy versus placebo in the treatment of vitiligo of recent onset. **Dermatología Peruana**; v.19, p.198-204, 2009.

GALVAO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **RevEscEnferm USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

GARG, B.J. et al. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. **Indian Association of Dermatologists, Venereologists & Leprologists**, v.76, p. 231-238, 2010.

HABIF, Thomas P. **Dermatologia clinica guia colorido** 4ªed. Artmed, 2005

HANN, S.K. et al. Systemic steroids suppress antimelanocyte antibodies in vitiligo. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v.1, p.193-195. 1997.

HUGGINS, R.H; SCHWARTZ, R.A; JANNIGER, C.K. Vitiligo. **Acta Dermatoven APA**. V.;4(14), p.137-45, 2005.

HUI-LAN, Y. et al. Combination of 308 nm Eximer laser of Topical Pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. **Pediatric Dermatology**, v.26, p.354-356, 2009.

KAPOOR, R; PHISK, M.M.; JERAJANI, H.R. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v.160, p.861-863, 2008.

LUZ, L.L. et al. Vitiligo e seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.3, 2014.

LU-YAN, et al. Topical Tacalcitol and 308nm monochromatic eximer light: a synergic combination for the treatment of vitiligo. **Photodermatology, Photoimmunology, Photomedicine**, v.22, p.310-314, 2006.

MACEDO, A.C.B. et al. Efeitos da aplicação do L.A.S.E.R. HeNe e do ultravioleta B no vitiligo. **Fisioterapia em Movimento**. v.25, n.3, 2012.

MACHADO FILHO, CD. et al. Vitiligo: analysis of grafting versus curettage alone, using melanocyte morphology and reverse transcriptase polymerase chain reaction for tyrosinase MRNA. **São Paulo Medical Journal**. v.123, n.4, 2005

MENCHINI, G. et al. Narrowband UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. **Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology**, v.17, p.171–177, 2003

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2015.

NUNES, D.H; ESSER, L.M.H. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.86, p.241-8, 2011.

RAMOS, M.G. et al., Non-cultured melanocyte/keratinocyte transplantation for the treatment of stable vitiligo on the face: report of two cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.88, n.5, 2013.

RODRIGUEZ-MARTIN, M. et al. Randomized, duple-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical tocalciol and sunlight exposure in the treatment of adult non segmental vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v.160, p. 409-414, 2009.

ROJAS-URDANETA J.E.; POLEO-ROMERO A.G. Evaluación de un antioxidante y fórmula crema-mitocondrias estimulante sobre la piel de los pacientes con vitiligo común estable. **Journal of Clinical Investigation** v.48, p.21-31, 2007

SAFWAT, M. et al. Treatment of upper and lower Extremity vitiligo with Epidermal Grafits after CO2 laser Resurfacin with systemic and topical steroids. **Aesthetic Plastic Sugery** , v.34, p. 157-166, 2010.

SALDANHA K.D.D. et al. Ação da mometasona tópica nos halos pigmentares de microenxertia em vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol.87, n.5, p. 685-690, 2012.

SAMPAIO, Sebastião A. P.; RIVITTI, Evandro A. **Dermatologia**. São Paulo: Artes médicas, 2007.

STEINER, D. et al. Vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.79, p.335-351, 2004.

TAMLER, C. et al. Pomada de tacrolimus 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.86, n.1, 2011.

VERHAEGHE, E. et al. Inpatient comparison of 3008nm Monochromatic Excimer light and localized NB-UVB Phototherapy in the Treatment of vitiligo: A randomized controlled trial. **Dermatology**, V. 223, n.4, 2011.

XU, A.E. et al. Efficacy and safety of tacrolimus cream 0,1% in the treatment of vitiligo. **International Journal of Dermatology**, v.48, p.86-90, 2009

SINGH A. et al. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology**, 80:29-35, 2014.

WAGNER, M. B. Aspectos básicos da medicina embasada em evidências. **Jornal de pediatria**. Porto Alegre. v. 74, n. 5, p. 419-422, 1998. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/56212/000437473.pdf?sequence=1>>. Acesso em 25 abr. 2015.

URSI, E. S. **Prevenção de lesão de pele no perioperatório: Revisão integrativa da literatura**. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 128 f. 2005.

MELNYK, BM; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Making the case for evidence-based practice**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.

NJOO, MD et al. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. **Arch Dermatol**, 1999; 135:1514-2

HANN, S-K; NORDLUND, JJ. **Vitiligo**: a monograph on the basic and clinical science. Blackwell Science Ltd, First published, 2000.

ANEXO A

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Ursi, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____
	Local de trabalho _____
	Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial

	<input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 5.4 Instrumento de medida: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

APÊNDICE A

SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Intervenção estudada	Detalhamento amostral	Resultados
Efeitos Adversos	Conclusões			

APÊNDICE B:

Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

(Elaborado pelos autores)

Nome da pesquisa	Autores	Intervenção estudada	Detalhamento amostral	Resultados	Efeitos adversos	Conclusões

