

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA

**VITÍLIGO: DESAFIO DA TERAPÊUTICA**  
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**AUTOR:**

Jéssica Carina Afonso Peres <sup>1</sup>

**CONTACTOS:**

Telemóvel: 910844905

Correio eletrónico: jessicafonsoperes@hotmail.com

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**Orientador:** Doutor Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira <sup>1,2</sup>

**Co-orientador:** Professor Doutor Óscar Eduardo Henriques Correia Tellechea <sup>1,2</sup>

**FILIAÇÃO:**

<sup>1</sup>: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

**Março/2016**

## ÍNDICE

I.	RESUMO .....	4
II.	ABSTRACT .....	5
III.	LISTA DE ABREVIATURAS .....	6
IV.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	7
V.	INTRODUÇÃO .....	8
VI.	DESENVOLVIMENTO .....	9
1.	EPIDEMIOLOGIA .....	9
2.	FISIOPATOLOGIA .....	9
2.1.	Genética .....	10
2.2.	Teoria autoimune .....	10
2.3.	Teoria do stress oxidativo .....	11
2.4.	Ação combinada entre autoimunidade e stress oxidativo .....	12
3.	CLÍNICA.....	13
3.1.	Classificação .....	13
3.2.	Fenómeno de Koebner .....	14
4.	DOENÇA ESTÁVEL E DOENÇA ATIVA.....	15
5.	DIAGNÓSTICO.....	17
6.	IMPACTO PSICOLÓGICO .....	18
7.	TRATAMENTO .....	19
7.1.	Corticosteróides tópicos.....	19
7.2.	Inibidores da calcineurina tópicos .....	20
7.3.	Análogos da vitamina D3 tópicos .....	22

7.4.	Fototerapia .....	23
7.4.1.	Ultravioleta B de banda estreita .....	23
7.4.2.	Fototerapia dirigida .....	26
7.4.3.	Fotoquimioterapia - PUVA .....	27
7.5.	Antioxidantes .....	29
7.6.	Corticosteróides sistêmicos.....	30
7.7.	Prostaglandina E <sub>2</sub> .....	32
7.8.	Terapêutica cirúrgica .....	33
7.8.1.	Minienxerto ou enxerto por punch .....	34
7.8.2.	Enxertos finos/de espessura parcial.....	35
7.8.3.	Enxertos epidérmicos de bolhas de sucção .....	35
7.8.4.	Enxertos de melanócitos autólogos cultivados e enxertos de suspensões celulares epidérmicas não cultivadas .....	36
7.9.	Despigmentação .....	37
7.10.	Camuflagem .....	38
7.11.	Algoritmo terapêutico .....	39
VII.	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	42
VIII.	AGRADECIMENTOS.....	45
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	46

## I. RESUMO

O vitíligo é um distúrbio pigmentar adquirido, crônico e com um impacto psicológico significativo. Clinicamente é caracterizado pelo aparecimento progressivo de manchas brancas resultantes da perda de melanócitos. É o distúrbio pigmentar mais comum com uma prevalência de 0,5-1% a nível mundial, mas a sua etiologia é pouco conhecida. O vitíligo não-segmentar é a apresentação clínica mais frequente. Um tratamento apropriado pode parar a progressão da doença e induzir repigmentação, sendo que o principal objetivo do tratamento é a melhoria da qualidade de vida do doente, uma vez que não há uma cura definitiva para o vitíligo. Verifica-se que o tratamento precoce é importante e que a terapêutica combinada é superior à monoterapia, principalmente com os agentes tópicos associados à fototerapia. As opções terapêuticas de primeira linha incluem corticosteróides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos e fototerapia com ultravioleta B de banda estreita. Os aparelhos de fototerapia dirigida mostram-se promissores nos casos de doença localizada. Quando a doença é refratária ao tratamento médico, as técnicas cirúrgicas devem ser consideradas. A melhoria da aparência física em alguns casos de doença muito extensa e que não respondem satisfatoriamente a nenhum tratamento pode ser conseguida recorrendo à despigmentação da pele normal, mas apenas em último caso. Apesar de terem já demonstrado bons resultados de repigmentação, tratamentos farmacológicos menos convencionais como análogos da vitamina D, antioxidantes, minipulsos orais de corticosteróides e prostaglandina E<sub>2</sub> continuam a necessitar de mais investigação, uma vez que a maioria dos estudos publicados recentemente continua a debruçar-se sobre tratamentos já bem conhecidos para o vitíligo, reafirmando a sua utilidade.

**Palavras-chave:** corticosteróides, fototerapia, inibidores da calcineurina, repigmentação, tratamento, vitíligo.

## II. ABSTRACT

Vitiligo is an acquired, chronic pigmentary disorder, with a significant psychological impact. Clinically, it is characterized by the progressive appearance of white patches resulting from the loss of melanocytes. It is the most common pigmentary disorder, with a prevalence of 0,5-1% worldwide, but its etiology is poorly understood. Non-segmental vitiligo is the most common clinical presentation. An appropriate treatment can stop the progression of the disease and induce repigmentation, with the main goal of treatment being the improvement of the patient's quality of life, since there is no definitive cure for vitiligo. It is found that early treatment is important and that combination therapy is superior to monotherapy, especially with the use of topical agents in combination with phototherapy. First-line therapeutic options include topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors and phototherapy with narrowband ultraviolet B. The devices for targeted phototherapy show promising in cases of localized disease. When the disease is refractory to medical treatment, surgical techniques should be considered. Improving the physical appearance in some cases of very extensive disease who did not respond to any treatment can be achieved by depigmentation of normal skin, but only as a last resort. Despite having shown good results in repigmentation, less conventional pharmacological treatments such as Vitamin D analogues, antioxidants, oral corticosteroids minipulses and prostaglandin E<sub>2</sub> still requires further investigation since the most recently published studies continue to address already well known treatments for vitiligo, reassuring its usefulness.

**Key-words:** calcineurin inhibitors, corticosteroids, phototherapy, repigmentation, therapy, vitiligo.

### III. LISTA DE ABREVIATURAS

<b>5-MOP</b>	5-metoxipsoraleno
<b>8-MOP</b>	8-metoxipsoraleno
<b>BB-UVB</b>	Broadband ultravioleta B
<b>CS</b>	Corticosteróides
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiaminotetracético
<b>GWAS</b>	Genome-wide association studies
<b>HRQL</b>	Qualidade de vida relacionada com a saúde
<b>IC</b>	Inibidores da calcineurina
<b>IL-2</b>	Interleucina-2
<b>IL-2R</b>	Recetor da interleucina-2
<b>KP</b>	Fenómeno de Koebner
<b>MBEH</b>	Éter monobenzílico de hidroquinona
<b>NB-UVB</b>	Narrowband ultravioleta B
<b>OMP</b>	Minipulsos orais
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PUVA</b>	Psoraleno + ultravioleta A
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigénio
<b>TMP</b>	Trimetilpsoraleno
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UVA</b>	Ultravioleta A
<b>UVB</b>	Ultravioleta B
<b>VETF</b>	Vitiligo European Task Force
<b>VNS</b>	Vitiligo não-segmentar
<b>VS</b>	Vitiligo segmentar

#### IV. MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica concentrada na aquisição e estudo dos artigos mais recentes, publicados entre 2010 e 2015. A pesquisa foi essencialmente obtida através de bases de dados como *Pubmed* e *B-On*, disponibilizadas pelo Serviço Integrado de Bibliotecas da Universidade de Coimbra, utilizando as palavras-chave “Vítigo/therapy”. Por forma a não deixar de parte nenhum artigo fundamental, foi feita uma revisão à bibliografia dos artigos pesquisados e alguns foram adicionados à pesquisa inicial. Foi também solicitada a colaboração do departamento de Arquivo e Documentação da Biblioteca do Pólo III da Universidade de Coimbra.

## V. INTRODUÇÃO

O vitíligo é um distúrbio pigmentar adquirido, clinicamente caracterizado pelo aparecimento progressivo de manchas brancas, resultantes da perda de melanócitos. É o distúrbio de pigmentação mais comum, com uma prevalência de 0,5-1% a nível mundial, não havendo preferência por sexo ou fototipo. Cerca de 50% dos doentes desenvolve a doença até aos 20 anos de idade, mas pode surgir em idades mais avançadas. A etiologia do vitíligo ainda não é totalmente conhecida, embora seja claro o envolvimento de diversos processos fisiopatológicos. A origem autoimune constitui a hipótese mais forte, mas outras teorias parecem também ter o seu papel no desenvolvimento da doença. São reconhecidas duas formas diferentes de apresentação clínica: segmentar e não-segmentar, sendo esta última a forma mais frequente.(1,2)

Existem diferentes opções de tratamento que incluem terapêuticas farmacológicas tópicas e orais, diferentes modalidades de fototerapia, procedimentos cirúrgicos, medidas cosméticas e psicoterapia. No entanto, a doença é frequentemente refratária aos vários tipos de tratamento.(1)

Compreender estas opções é fundamental na escolha do tratamento apropriado para cada doente, pretendendo-se com este trabalho realizar uma revisão bibliográfica atual das diversas abordagens terapêuticas.

## VI. DESENVOLVIMENTO

### 1. EPIDEMIOLOGIA

O vitíligo é o distúrbio pigmentar mais comum, com uma prevalência na população mundial de 0,5-1%.<sup>(1)</sup> Afeta igualmente os dois sexos, embora em alguns estudos tenha sido verificada uma maior prevalência nas mulheres. Contudo, esta diferença foi atribuída à maior procura de consulta médica e de tratamento por parte das mulheres, provavelmente devido a efeitos psicológicos mais marcados, com um maior impacto na autoestima. É também igualmente prevalente nos diversos fototipos.<sup>(3)</sup> Não há diferença entre a prevalência nas crianças/adolescentes e nos adultos. A doença pode surgir em todas as idades,<sup>(4)</sup> no entanto, frequentemente tem início em idade pediátrica ou em adultos jovens, com um pico de incidência entre os 10 e os 30 anos. Vários estudos mostraram que cerca de 50% dos casos surgem antes dos 20 anos.<sup>(2)</sup>

### 2. FISIOPATOLOGIA

O vitíligo desenvolve-se devido ao desaparecimento progressivo de melanócitos, mas o mecanismo primário que desencadeia este processo é ainda motivo de debate, sendo propostas diferentes teorias que passam por mecanismos mediados pelo sistema imunológico, stress oxidativo aumentado, mutações genéticas, defeitos na adesão dos melanócitos ou mecanismos neurogénicos. Os recentes avanços na investigação apontam como mais forte a teoria da destruição dos melanócitos por mecanismos autoimunes.<sup>(5)</sup> Pensa-se também que diferentes mecanismos patogénicos possam atuar sinergicamente ou independentemente no desaparecimento dos melanócitos, levando ao mesmo resultado clínico.<sup>(1,3)</sup>

## 2.1. Genética

A maioria dos casos de vitíligo é esporádica, mas o agrupamento familiar não é incomum, uma vez que mais de 20% dos doentes refere um familiar afetado. Gémeos monozigóticos mostram uma concordância de apenas 23% no desenvolvimento de vitíligo, sugerindo um componente não-genético forte também envolvido.(3)

Genome-wide association studies (GWAS) são os estudos recentes mais importantes neste campo, que identificaram e confirmaram pelo menos 16 loci diferentes envolvidos na suscetibilidade para o vitíligo não-segmentar, sendo quase todos eles genes que codificam proteínas que participam na regulação do sistema imunológico e/ou genes associados à suscetibilidade para outras doenças autoimunes.(1,6) Vários destes loci sugerem o envolvimento da imunidade adaptada, enquanto outros codificam componentes da imunidade inata.(1)

Os resultados dos estudos feitos até agora sugerem que o vitíligo é uma doença multifatorial, envolvendo múltiplos genes e desencadeantes ambientais.(3)

## 2.2. Teoria autoimune

O vitíligo é frequentemente considerado uma doença autoimune, sendo aceite universalmente que a autoimunidade é um mecanismo fortemente implicado na fisiopatologia da doença. Uma evidência forte que suporta esta teoria é a associação do vitíligo com outras doenças autoimunes, principalmente com doença autoimune da tiróide. Um estudo epidemiológico no Reino Unido e na América do Norte mostrou que 19,4% dos doentes com vitíligo com idade  $\geq 20$  anos tinham história de doença autoimune da tiróide, contrastando com os 2,39% da população caucasiana normal da mesma idade. Há também associações do vitíligo com outras doenças autoimunes, tais como a artrite reumatóide, psoríase, diabetes

mellitus com início no adulto, doença de Addison, anemia perniciosa, alopecia areata, lúpus eritematoso sistémico e doenças atópicas.(1)

A imunidade celular é sugerida por infiltrações de linfócitos CD8+ e CD4+ nas áreas despigmentadas. Foram também observadas células CD8+ circulantes específicas para os melanócitos e alterações em vários subtipos de células T. Além disto, os mecanismos autoimunes parecem ser amplificados por uma disfunção das células CD4+. É assim provável o envolvimento de diferentes células na imunidade celular, bem como de diferentes citocinas inflamatórias. A imunidade humoral é também implicada, com base em estudos de deteção de anticorpos circulantes com citotoxicidade melanocítica dotados de capacidade para induzir apoptose.(7)

Os estudos genéticos que mostraram vários loci de suscetibilidade para a doença, quase todos relacionados com o sistema imunológico, suportam também a teoria de uma resposta imune desregulada.(1)

Mais estudos são necessários para clarificar o papel da autoimunidade na destruição dos melanócitos.

### 2.3. Teoria do stress oxidativo

Um stress oxidativo aumentado tem sido proposto como mecanismo causal do vitíligo, ocorrendo destruição dos melanócitos devido a níveis aumentados de espécies reativas de oxigénio (ROS), principalmente peróxido de hidrogénio. Estudos experimentais *in vitro* comparando a suscetibilidade ao stress oxidativo entre os melanócitos de indivíduos normais e os melanócitos da pele não afetada de doentes com vitíligo mostraram uma maior suscetibilidade destes últimos ao stress oxidativo.(5) Um ensaio clínico publicado em 2013 avaliou 31 doentes com vitíligo ativo (17 com vitíligo localizado e 14 com vitíligo generalizado) e 38 indivíduos saudáveis, concluindo que os doentes com vitíligo

apresentavam um estado oxidante total mais elevado e um estado antioxidante total mais baixo, conduzindo a um índice de stress oxidativo significativamente aumentado nos doentes com vitíligo, independentemente da forma clínica de apresentação.(8)

#### 2.4. Ação combinada entre autoimunidade e stress oxidativo

As duas teorias mais fortemente suportadas são a etiologia autoimune e o efeito tóxico induzido pelo stress oxidativo. Os papéis da autoimunidade e do stress oxidativo no desenvolvimento da doença têm sido considerados de forma independente e mutuamente exclusivos. No entanto, recentes investigações sugerem uma atuação combinada e sinérgica destes dois mecanismos, que leva à perda dos melanócitos.(9)

Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico cria uma resposta inflamatória crónica ou recidivante, na qual ROS podem acumular-se e exercer toxicidade nas células circundantes.(9)

Por outro lado, as ROS são produzidas fisiologicamente durante o processo de melanogénese e são controladas por vários antioxidantes. Possíveis defeitos na biossíntese de melanina, bem como uma possível diminuição dos níveis ou da atividade dos antioxidantes podem ser responsáveis pela produção em excesso de ROS na epiderme dos doentes com vitíligo. Este stress oxidativo, além de ter um efeito tóxico direto sobre os melanócitos, pode induzir um ataque autoimune contra estes através de diferentes vias, uma vez que as ROS estão envolvidas na ativação precoce das células T e os antioxidantes estão envolvidos na redução da proliferação de células T, da expressão do recetor da interleucina-2 (IL-2R) e da produção de interleucina-2 (IL-2). Proteínas moleculares melanocíticas podem ser alteradas pelo stress oxidativo e agir como antigénios, os quais podem induzir auto-reatividade.(9)

Permanece a dúvida acerca do mecanismo primário que leva ao aparecimento da doença, uma vez que não se sabe se estas ROS serão o resultado da resposta inflamatória crónica e autoimunidade ou se farão parte da causa desta resposta autoimune.(9)

### 3. CLÍNICA

#### 3.1. Classificação

O vitíligo é frequentemente classificado em duas formas principais: vitíligo não-segmentar (VNS), a forma mais frequente, e vitíligo segmentar (VS).(10,11) A classificação em tipos principais e subtipos está sumarizada na figura 1.

Clinicamente, o VNS é caracterizado por máculas despigmentadas, que variam em tamanho desde milímetros a vários centímetros de diâmetro, frequentemente bilateral e com tendência a uma distribuição simétrica. Podem ser observadas margens lesionais hiperpigmentadas, principalmente em indivíduos com pele mais escura após a exposição a radiação ultravioleta (UV). O envolvimento do couro cabeludo pode manifestar-se com manchas localizadas de cabelos grisalhos ou brancos. Os pêlos do corpo permanecem geralmente pigmentados, embora a despigmentação possa ocorrer com a progressão da doença.(10,11)

O VS surge normalmente em idades mais precoces do que o VNS. A forma mais frequente é o aparecimento de uma ou mais manchas despigmentadas limitadas a um dermatomo definido, envolvendo este dermatomo de forma parcial ou completa e sendo portanto unilateral. Menos frequentemente podem ser afetados vários dermatomos e às vezes pode cruzar a linha média, adotando uma distribuição segmentar bilateral. Usualmente o VS evolui de forma rápida ao longo de 6 a 24 meses e depois estabiliza, não voltando a progredir na grande maioria dos casos.(10,11) No entanto, um estudo pioneiro em 2014 mostrou que não é incomum a progressão do VS mesmo decorridos vários anos desde o início da doença;

segundo este estudo, 63,2% dos doentes com VS mantiveram estabilidade clínica, mas, apesar do tratamento, 14,9% mostraram progressão entre dois e quatro anos após o início da doença e 21,8% apresentaram progressão 4 ou mais anos após o início da doença.(12) Outra característica do VS é o envolvimento precoce dos melanócitos dos folículos pilosos, contrariamente ao VNS, havendo até 50% dos doentes com poliose em áreas afetadas.(10,11)

<b>Tipos principais</b>	<b>Subtipos</b>
<b><i>Vitíligo não-segmentar</i></b>	Acrofacial
	Mucoso (mucosas oral e genital)
	Generalizado
	Universal
	Misto (associado com VS)
	Variantes raras ( <i>punctata, minor, folicular</i> )
<b><i>Vitíligo segmentar</i></b>	Uni-, bi-, ou plurisegmentar
<b><i>Formas indeterminadas/inclassificáveis</i></b>	Focal
	Mucoso (apenas uma mucosa)

**Figura 1.** Classificação clínica em tipos principais e subtipos. *Adaptado de (10).*

### 3.2. Fenómeno de Koebner

O fenómeno de Koebner (KP), ou resposta isomórfica, é o desenvolvimento de lesões de uma determinada dermatose nos locais cutâneos traumatizados. Neste fenómeno, que ocorre noutras dermatoses, como a psoríase, as máculas despigmentadas correspondem aos locais traumatizados e podem ser facilmente reconhecidas pela sua forma. Em alguns casos, os bordos da lesão podem ter uma pigmentação intermédia, denominando-se “vitíligo tricrómico”. Em vários estudos, a incidência do KP no VNS variou desde 15% a 70%. No VS,

a ocorrência de KP é controversa. As feridas, cicatrizes, queimaduras e dermoabrasão cirúrgica são os fatores que induzem mais frequentemente KP.(10)

Por outro lado, no vitíligo as áreas da pele exposta a trauma físico são mais afetadas, comparando com as áreas adjacentes mais protegidas. Além disto, a localização das lesões pode estar relacionada com áreas expostas a fricção repetida nas atividades de vida diárias, tais como lavar, vestir, desportos, atividade ocupacional ou pressão contínua de peças de roupa ou outros objetos. Contudo, esta hipótese carece ainda de evidência científica.(10)

A avaliação da presença de KP é feita através da história clínica, do exame físico ou da indução experimental de KP e, embora a sua relação com a atividade da doença não esteja objetivamente estabelecida, é útil para orientar a terapêutica, especialmente cirúrgica.(10)

#### 4. DOENÇA ESTÁVEL E DOENÇA ATIVA

Determinar a estabilidade da doença é importante para tomar decisões terapêuticas, no entanto o conceito de doença estável é ainda controverso.(10)

Uma característica própria do vitíligo é a ausência de sintomas e sinais evidentes de inflamação, contudo estudos histológicos indicam que uma resposta inflamatória pode ser encontrada nas margens das lesões que se encontram em progressão. Deste modo, a ausência ou presença de infiltrado inflamatório nas margens da lesão pode ajudar-nos a definir o estadio clínico dessa lesão. Porém, são necessários biomarcadores fidedignos para avaliar a progressão da doença e atualmente estes necessitam ainda de melhor avaliação, pelo que a biópsia em doentes com vitíligo com o objetivo de tomar decisões terapêuticas não é atualmente recomendada.(10)

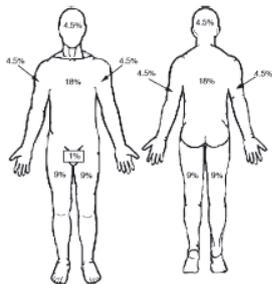
Por outro lado, não é incomum existirem simultaneamente no mesmo doente lesões em progressão, estáveis e em regressão. Portanto, a estabilidade global pode não ser uma avaliação fiável, sendo preferível uma análise cuidadosa de áreas individuais, tendo também

em conta as observações do próprio doente. A Vitiligo European Task Force (VETF) propôs um sistema que permite esta avaliação de áreas regionais. Quando disponível, deve também ser feito frequentemente o registo fotográfico das lesões.(10)

O sistema VETF, apresentado na figura 2, combina a análise da extensão, estadio e progressão da doença. A extensão é avaliada usando a Regra dos Nove, uma regra usada frequentemente para estimar a área de cada superfície corporal de um indivíduo, e em cada uma destas áreas atribui-se a percentagem de área afetada pela doença. O estadio é baseado na pigmentação da pele e dos cabelos em cada área, sendo classificado de 0 a 4 (desde pele normal até despigmentação completa dos pêlos), tendo em conta a maior mancha em cada região do corpo. A avaliação dessa mesma mancha em cada região do corpo com a lâmpada de Wood permite apurar a progressão, sendo atribuído um score de -1 às áreas em regressão, 0 às áreas estáveis e +1 se há progressão. Uma particularidade a ter em conta é que as mãos e pés estão incluídos na avaliação da extensão das áreas dos braços e pernas, respetivamente, no entanto para avaliar o estadio e progressão, as mãos e pés são avaliados separadamente e como uma única área.(13)

Este sistema de pontuação da VETF é de aplicação rápida e fácil, mas outros sistemas têm sido propostos. Conclui-se então que, idealmente, a estabilidade deve ser avaliada em função dos critérios combinados de um sistema de pontuação clínica, da descrição feita pelo doente e de fotografias seriadas de lesões específicas, durante pelo menos 12 meses. Contudo, permanece ainda a necessidade de definir métodos globalmente consensuais de avaliação da estabilidade da doença.(10)

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area)  
**Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi**



**General recommendations**

Hands and feet are included in evaluation of extent in arms and legs, but evaluated separately and globally for staging and spreading (i.e. hands and feet must be staged separately/globally as one area). Staging and Spreading can be assessed simultaneously using a Wood's lamp. Use largest patch in each territory

**Recommendations to assess extent:**

The patient's palm including digits averages 1% of BSA (body surface area). Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure; if any, indicate halo nevi. If child under 5, head and neck totals 18% (9% front and back); legs 13.5 % each (6.75% front and back); no change in other parts.

**Recommendation to assess stage using Wood's lamp (with magnifying lens)**

- Stage 0: normal pigmentation (no depigmentation in area graded)
- Stage 1: incomplete pigmentation (incl. spottily depigmentation, trichome and homogeneous pigmentation. A few white hairs at this stage do not change stage grading)
- Stage 2: complete depigmentation; a few white hairs at this stage do not change stage grading
- Stage 3: partial hair whitening <30%.
- Stage 4: complete hair whitening

**Recommendation to assess spreading**

First, look at patch limits using natural light. Second compare with Wood's lamp limits.  
 Score: 0 means similar limits  
 Score: 1 means progressive vitiligo (ongoing subclinical depigmentation)  
 Score: -1 means regressive vitiligo (ongoing subclinical repigmentation)

Area	% Area	Staging* (0-4)	Spreading* (-1 +1)
Head and neck(0-9%)			
Trunk (0-36%)			
Arms (0-18%)			
Legs (0-36%)			
Hands and feet			
Totals (0-100%)		0-20	(-5 +5)

\*largest patch in each area

**Figura 2.** Sistema de pontuação VETF. *Adaptado de (13).*

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de vitiligo é geralmente feito através da clínica e do uso da lâmpada de Wood, com emissão de ondas de radiação ultravioleta A (UVA) de um comprimento de onda de cerca de 365 nanómetros. A lâmpada de Wood e o registo fotográfico facilitam a monitorização da progressão das lesões ao longo do tempo.(3)

O diagnóstico diferencial do vitiligo é amplo. Causas de despigmentação de origem ocupacional ou iatrogénica podem apresentar-se como o vitiligo. Alguns distúrbios com apresentação clínica semelhante incluem *nevus despigmentosus*, *hipomelanose gutata* idiopática, *piebaldismo* e *tinea versicolor*. No entanto, com uma boa anamnese e um exame físico completo, o diagnóstico é feito geralmente de forma simples.(3)

A avaliação clínica inicial inclui a colheita da história clínica, sendo de grande importância os antecedentes pessoais e familiares do doente. Também é fundamental conhecer a duração da doença, a sua evolução, a resposta a eventuais tratamentos já efetuados,

bem como a avaliação do fototipo do doente, uma vez que estes aspetos ajudarão a orientar a terapêutica. Além disto, deve ser feita uma avaliação psicológica, para se perceber o impacto que o vitíligo tem no quotidiano do doente, como é percebida a extensão da sua doença e a maneira como este lida com a mesma, fazendo uma análise da sua qualidade de vida.(1)

## 6. IMPACTO PSICOLÓGICO

A importância do tratamento dos doentes com vitíligo é frequentemente subestimada por se tratar de uma doença sem danos físicos e para a qual não há tratamentos eficazes consistentemente definidos, pelo que alguns clínicos hesitam na recomendação de uma terapêutica. No entanto, estudos feitos em todo o mundo mostram que os doentes com vitíligo sofrem uma carga psicossocial significativa, inferindo-se que o tratamento é necessário para o bem-estar completo do doente e não apenas por razões cosméticas, devendo ter como principal objetivo a melhoria da qualidade de vida do doente.(14)

Estes estudos documentam um impacto significativo do vitíligo na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQL) através de diversos questionários. Prejuízos na qualidade de vida são evidenciados em medições de autoestima, imagem corporal, estigma e ansiedade, muitas vezes com um grau maior do que a severidade clínica da doença. Os fatores mais frequentemente implicados numa maior diminuição da qualidade de vida são fototipos mais escuros, indivíduos não caucasianos, sexo feminino, maior gravidade e extensão da doença, maior duração da doença e tratamentos realizados sem resposta.(15)

A avaliação da HRQL deve ser feita inicialmente em todos indivíduos com vitíligo e também no decorrer dos tratamentos, uma vez que a satisfação do doente poderá não corresponder aos parâmetros de resposta clínica.(15)

Não há muita informação acerca do efeito psicológico da doença e a eficácia do tratamento psicológico ainda não é bem compreendida. Alguns autores defendem que a

terapia cognitivo-comportamental poderá ser benéfica para ajudar os doentes a lidar com o vitíligo, além de que o tratamento psicológico em si poderá ter um efeito positivo na progressão da doença.(1)

## 7. TRATAMENTO

É fundamental referir que não há cura para o vitíligo ou um método completamente eficaz para deter a sua progressão. Diferentes intervenções têm sido feitas para tratar a doença, que incluem terapêuticas farmacológicas tópicas e orais, diferentes modalidades de fototerapia, procedimentos cirúrgicos, medidas cosméticas e psicoterapia. Estas terapêuticas podem ser utilizadas em monoterapia ou, frequentemente, em combinação.(1)

### 7.1. Corticosteróides tópicos

Os corticosteróides (CS) tópicos são frequentemente utilizados como terapêutica de primeira linha e como terapêutica adjuvante no tratamento do vitíligo. A sua eficácia é atribuída à modulação da resposta imunológica. O tratamento diminui a destruição dos melanócitos e parece induzir a proliferação destes e também a produção de melanina.(16)

Estudos comparativos concluíram que os CS tópicos são a escolha clinicamente mais eficaz em termos de terapêutica tópica, mostrando resultados similares ou ligeiramente superiores aos inibidores da calcineurina (IC).(16) São úteis principalmente para áreas localizadas de vitíligo, tendo sido verificado numa metanálise que aproximadamente metade dos doentes com vitíligo em  $\leq 20\%$  da superfície corporal alcançaram  $>75\%$  de repigmentação com o uso de CS tópicos das classes com maior potência.(17)

Os mais usados são o propionato de fluticasona, o aceponato de metilprednisolona, o furoato de mometasona, o butirato de hidrocortisona (classe III: potência elevada) e o propionato de clobetasol (classe IV: potência muito elevada) e os melhores resultados são

obtidos quando são associados com a fototerapia.(18) Uma vez que os CS de classe III parecem ser pelo menos tão eficazes quanto os de classe IV, devem ser a primeira escolha para o tratamento.(19)

A preocupação com os efeitos secundários dos CS é um dos principais fatores que limitam a sua utilização. Os CS tópicos podem induzir atrofia cutânea, telangiectasias, estrias, acne e efeitos relacionados com a sua absorção sistémica, principalmente os CS das classes de maior potência. Estes efeitos podem impedir o tratamento a longo prazo, sendo necessária uma monitorização frequente e interrupções temporárias regulares durante o tratamento.(16) Um maior risco de absorção sistémica ocorre em grandes áreas de aplicação, locais em que a pele é mais fina e em crianças a fazer um tratamento prolongado.(19)

É recomendada a aplicação tópica uma vez por dia, mas preferencialmente em esquemas descontinuados para minimizar os efeitos secundários.(1) Apesar de a duração ótima do tratamento e a resposta aos esquemas descontinuados ainda não estarem completamente esclarecidos, pode ser recomendado um esquema contínuo com duração máxima de 3 meses ou um esquema descontínuo (aplicar 15 dias em cada mês) durante 6 meses, avaliando regularmente a resposta.(19) Se após 2 meses de tratamento, não há melhoria visível, o tratamento deve ser suspenso.(17) Os melhores resultados são nas áreas mais expostas ao sol (face e pescoço), em peles mais escuras e em manchas de aparecimento mais recente, enquanto as lesões acrais são as mais resistentes ao tratamento. Quando usados a curto prazo, são uma opção segura e eficaz como tratamento de primeira linha em áreas localizadas (<20% da superfície corporal), tanto em crianças como em adultos.(19)

## 7.2. Inibidores da calcineurina tópicos

Os IC tópicos são uma alternativa aos CS tópicos usada com sucesso. A grande vantagem é o seu efeito imunomodulador sem induzir os efeitos secundários dos CS. Os

efeitos na repigmentação são similares ou ligeiramente inferiores aos CS tópicos, mas o efeito ocorre mais precocemente. São também eficazes como terapêutica adjuvante, melhorando o resultado do tratamento quando associados por exemplo à fototerapia.(16)

Os IC disponíveis são o pimecrolimus e o tacrolimus, sendo recomendada a aplicação tópica duas vezes por dia,(1) inicialmente durante 6 meses e, se houver boa resposta, pode prolongar-se o tratamento. Porém, o período de tratamento mínimo ou ideal e a utilidade do uso intermitente a longo prazo não estão bem estudados. A duração do tratamento variou de 10 semanas até 18 meses nos diversos estudos.(19)

Estudos sobre a eficácia do tacrolimus tópico usado em monoterapia mostraram que a resposta ao tratamento foi melhor no vitíligo focal e no vitíligo generalizado, comparando com o VS. As áreas da cabeça e pescoço obtiveram melhor resposta quando comparadas com o tronco e extremidades. Um tempo menor de evolução da doença e fototipos mais escuros apresentaram também melhores resultados.(20)

Dois estudos de comparação lado esquerdo-direito no mesmo doente, em doentes com vitíligo estável e simétrico, mostraram que a associação de narrowband ultravioleta B (NB-UVB) com tacrolimus é mais eficaz do que a NB-UVB em monoterapia. Num deles, o tacrolimus (pomada a 0,1%) aplicado uma vez por dia mostrou uma redução média das lesões de 42,1% vs. 29% da pomada placebo.(21) O outro estudo mostrou uma redução média das lesões de 71% vs. 60,5%, comparando a aplicação da pomada de tacrolimus 0,1% duas vezes por dia com nenhum agente tópico aplicado no outro lado.(22) À semelhança do tacrolimus, há também fortes evidências de que o pimecrolimus (creme a 1%) combinado com a NB-UVB é superior ao placebo, particularmente nas lesões faciais.(23)

A utilização combinada com o excimer laser é também benéfica. Ensaio clínico em dupla ocultação mostraram que o tacrolimus (pomada a 0,1%) combinado com o excimer

laser é superior ao placebo, especialmente em áreas resistentes, como as proeminências ósseas das extremidades.(23)

Os efeitos secundários mais frequentes dos IC são eritema, prurido, sensação de queimadura e irritação. Muito raramente poderá ocorrer hiperpigmentação e acne. Um assunto controverso é a hipótese de um efeito fotocarcinogénico dos IC quando usados a longo prazo, mas estudos mostraram não haver evidência para um risco aumentado de neoplasias cutâneas em adultos ou crianças a fazer tratamento com tacrolimus tópico.(16) Contudo, esta questão permanece pouco esclarecida e mais estudos são necessários para determinar a segurança da utilização dos IC a longo prazo, ou quando utilizados em associação com fototerapia.(23)

Não foram encontradas diferenças significativas na eficácia entre o clobetasol e o tacrolimus e entre clobetasol ou a mometasona e o pimecrolimus, embora os IC tópicos possam ser menos eficazes do que os CS tópicos nas lesões extrafaciais. Desta forma, os IC tópicos são uma boa escolha, especialmente para o tratamento das lesões faciais, garantindo uma eficácia semelhante à dos CS tópicos e uma menor ocorrência de efeitos secundários.(19)

### 7.3. Análogos da vitamina D3 tópicos

Os análogos da vitamina D3 tópicos podem ser utilizados no tratamento do vitíligo, uma vez que têm efeitos imunomoduladores e estimulam o desenvolvimento dos melanócitos e a melanogénese.(18)

Num estudo caso-controlo, foram comparados os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D de 40 doentes com vitíligo (20 sem outras doenças autoimunes e 20 com doenças autoimunes associadas) com 40 indivíduos saudáveis, com a mesma idade, sexo e fototipo. Os níveis séricos encontrados nos doentes com vitíligo (com ou sem doenças autoimunes) foram significativamente menores do que nos indivíduos saudáveis, com níveis deficientes de 25-hidroxivitamina D ( $\leq 20$  ng/mL) em 39 doentes vs. 5 controlos, e não houve diferença

estatisticamente significativa entre os grupos de doentes com ou sem outras doenças autoimunes. Estes níveis deficientes de 25-hidroxivitamina D nos doentes com vitíligo sugerem que a suplementação com vitamina D poderá ser útil nos doentes com baixos níveis.(24)

Quando comparados com os CS tópicos, os análogos da vitamina D têm pior resposta, com taxas menores de repigmentação. A sua eficácia parece ser limitada quando usados em monoterapia, principalmente nos adultos, no entanto quando em combinação com os CS tópicos, as taxas de repigmentação aumentam(16) e a zona das pálpebras e a restante pele do rosto respondem melhor a esta associação.(18) Além disto, a associação mostra-se eficaz em alguns doentes que não responderam previamente ao tratamento com CS.(16) Um estudo mostrou que a combinação fixa de calcipotriol e betametasona, de aplicação tópica uma vez por dia, pode ser promissora no tratamento das lesões faciais.(20)

A utilização dos análogos da vitamina D é segura tanto em crianças como em adultos, podendo ocorrer um ligeiro eritema como efeito secundário.(18) A eficácia da sua utilização associada à fototerapia não está bem esclarecida, não estando recomendada atualmente.(16,19)

#### 7.4. Fototerapia

##### 7.4.1. Ultravioleta B de banda estreita

A fototerapia com radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita (311 nanómetros), também conhecida como NB-UVB representa atualmente a melhor escolha de fototerapia para o tratamento do vitíligo ativo e/ou que afeta uma parte significativa da superfície corporal.(19)

A NB-UVB é considerada mais eficaz no tratamento do vitíligo do que a broadband UVB (BB-UVB) ou UVB de banda larga.(17) É fácil de executar mas a utilização de doses

adequadas é fundamental para o sucesso terapêutico.(19) As doses iniciais variam entre 100 e 250 mJ/cm<sup>2</sup>, aumentando-se 10 a 20% em cada exposição subsequente até ser obtido um ligeiro eritema assintomático nas lesões;(17) a sensibilidade à radiação e o consequente aparecimento de eritema dependem do fototipo do doente, sendo as peles mais escuras tolerantes a doses mais altas.(19) O tratamento é feito 2 a 3 vezes por semana, não em dias consecutivos(17), e é mantido enquanto houver repigmentação em curso. A extensão da doença e a sua atividade no momento em que se inicia o tratamento parecem não influenciar a probabilidade de repigmentação.(19)

A fototerapia com NB-UVB é bem tolerada. O efeito secundário agudo mais frequente é eritema na pele despigmentada, que é dependente do fototipo e da dose de UV. Este eritema geralmente ocorre 12-24h após o tratamento e mantém-se por mais 24h. Assim, desde que as sessões não sejam feitas em dias consecutivos, o eritema usualmente desaparece antes da sessão seguinte. É essencial perguntar ao doente se houve eritema e qual a sua intensidade, uma vez que um ligeiro eritema é considerado uma boa orientação para as doses adequadas.(19) Efeitos secundários agudos menos frequentes incluem prurido, sensação de queimadura e formação de bolhas; os efeitos a longo prazo, como por exemplo um risco aumentado para neoplasias cutâneas, ainda não estão esclarecidos, mas ainda não foi detetado um aumento deste risco.(18) Uma vez que a informação disponível é insuficiente para que se estabeleçam recomendações sobre a dose máxima de segurança e a duração máxima do tratamento com NB-UVB, são necessários mais estudos que incluam o seguimento dos doentes a longo prazo, avaliando possíveis efeitos secundários crónicos, a manutenção da repigmentação após o tratamento e a dose média cumulativa que poderá ter efeitos carcinogénicos.(25)

Em 2007 foi publicado o primeiro ensaio clínico aleatorizado e em dupla ocultação, que comparou a eficácia da fototerapia NB-UVB com o psoraleno + UVA (PUVA) oral em

50 doentes com VNS. O tratamento foi administrado duas vezes por semana, sendo que o grupo PUVA fez uma média de 47 sessões, contrastando com as 97 sessões no grupo NB-UVB, atribuindo-se esta discrepância às diferenças na eficácia e efeitos secundários dos dois tratamentos, com os doentes do grupo NB-UVB a ambicionar um curso de tratamento mais longo. A avaliação foi feita após 48 sessões de tratamento, no fim do tratamento e também 12 meses depois. Entre os doentes que completaram 48 sessões de tratamento, a redução da área de superfície corporal despigmentada foi significativamente maior para NB-UVB do que para PUVA, com uma percentagem de repigmentação >50% de 53% vs. 23%, respetivamente. No fim do tratamento, em 64% dos doentes do grupo NB-UVB houve uma melhoria >50%, em comparação com 36% dos doentes do grupo PUVA. Doze meses após o fim do tratamento, mantinha-se a superioridade da NB-UVB. Além disso, a correspondência de cor da pele repigmentada foi excelente em todos os doentes tratados com NB-UVB, mas em apenas 44% do grupo PUVA. A conclusão clara deste estudo foi que a NB-UVB é superior à PUVA oral no tratamento do VNS.(26)

Outro ensaio clínico aleatorizado e controlado publicado em 2012 avaliou a eficácia e a ocorrência de efeitos secundários do tratamento com NB-UVB em comparação com PUVA oral, em 56 doentes com vitíligo (dos subtipos focal, acrofacial e generalizado) envolvendo uma área corporal superior a 5%. Um grupo de 27 doentes fez tratamento com NB-UVB e o outro grupo de 28 doentes com PUVA oral. Em 6 meses de tratamento, a percentagem média de repigmentação foi de 45% para o grupo NB-UVB, em comparação com 40% no grupo PUVA, não havendo uma diferença significativa. Os efeitos secundários surgiram em apenas 7,4% dos doentes tratados com NB-UVB vs. 57,2% com PUVA oral, tendo 2 doentes do grupo PUVA descontinuado a terapêutica devido a tonturas graves.(25)

Desta forma, conclui-se que o tratamento com NB-UVB é pelo menos tão eficaz quanto o tratamento com PUVA, com vários estudos demonstrando uma eficácia

superior,(19) e as vantagens são o menor tempo de tratamento, a ausência de efeitos secundários gastrointestinais, reações fototóxicas reduzidas e não haver necessidade de fotoproteção após o tratamento. Além disto, a NB-UVB pode ser usada em crianças, grávidas ou mulheres em período de amamentação e pessoas com disfunção renal ou hepática. Com a NB-UVB, é ainda obtido um contraste menos acentuado entre a pele despigmentada e a pele normalmente pigmentada.(17)

A NB-UVB tornou-se o tratamento de primeira linha em adultos e crianças com vitíligo generalizado, principalmente se a doença envolve uma área corporal  $\geq 20\%$  ou áreas mais valorizadas do ponto de vista cosmético.(17)

#### 7.4.2. Fototerapia dirigida

Recentemente têm sido desenvolvidos aparelhos que permitem a aplicação de alta intensidade de radiação apenas nas áreas envolvidas, protegendo a pele normal da radiação UV. Estes aparelhos emitem luz monocromática, que pode ser coerente (excimer laser) ou incoerente (lâmpada excimer), no espectro UVB (308 nm). Estas terapias são particularmente adequadas para o tratamento do vitíligo localizado.(19)

O tratamento com o excimer laser mostra resultados de forma mais rápida, com um menor número de sessões necessárias para induzir repigmentação comparando com a NB-UVB convencional, permitindo desta forma que no fim do tratamento a dose cumulativa de radiação UV seja significativamente inferior.(27) Estes resultados obtidos rapidamente desempenham um papel fundamental na motivação e adesão à terapêutica.(28)

Uma vez que o tratamento é dirigido apenas às áreas afetadas, é possível a utilização de altas doses de radiação nas lesões, poupando a pele não envolvida, atingindo resultados melhores, mais rápidos e com menos efeitos secundários. As áreas da face e pescoço respondem melhor à terapêutica e a combinação do excimer laser com CS tópicos ou IC

aumenta a eficácia na repigmentação, sendo uma boa opção nas áreas mais resistentes. Pode ser usado também em crianças, com resultados muito favoráveis.(27)

Vários estudos mostraram que a eficácia da fototerapia dirigida poderá ser superior à NB-UVB. Um estudo de comparação lado esquerdo-direito em 21 doentes com lesões simétricas avaliou a eficácia do tratamento com lâmpada excimer num lado do corpo e com NB-UVB no outro. As sessões de tratamento foram realizadas 2 vezes por semana durante um período de 6 meses, atingindo-se uma repigmentação >75% em 6 lesões (37,5%) tratadas com lâmpada excimer vs. 1 lesão (6%) tratada com NB-UVB. Uma repigmentação entre 50% e 75% foi observada em 4 lesões (25%) vs. 5 lesões (31%), respetivamente. Para além disto, a repigmentação iniciou-se mais precocemente com a lâmpada excimer e a dose cumulativa de radiação foi menor, o que poderá reduzir os riscos a longo prazo do tratamento com fototerapia.(29)

#### 7.4.3. Fotoquimioterapia - PUVA

A PUVA combina o uso de psoraleno, um fotossensibilizante, com radiação UVA, produzindo um efeito benéfico não atingido pelos dois tratamentos em separado. O psoraleno pode ser oral ou de aplicação tópica, seguindo-se a exposição à radiação UVA.(19)

A fotoquimioterapia oral era considerada de primeira linha para adultos com vitíligo generalizado até ao aparecimento da NB-UVB, tendo passado então para uma alternativa de segunda linha. Para PUVA oral, as opções são 8-metoxipsoraleno (8-MOP), trimetilpsoraleno (TMP) ou 5-metoxipsoraleno (5-MOP), sendo o 8-MOP o mais correntemente usado, na dose de 0,6 mg/Kg de peso, e o comprimido tomado 1 a 3 horas antes da exposição à radiação UVA. O tratamento é feito 2 a 3 vezes por semana, com pelo menos 24h, ou idealmente 48h, de intervalo. O doente deve manter o tratamento pelo menos durante 6 meses até se poder

considerar refratário ao mesmo e podem ser necessários 12 a 24 meses de terapêutica continuada para se atingir a máxima repigmentação.(19,28)

Deve ser recomendado a todos os doentes a fazer PUVA oral o uso de óculos de proteção solar durante 12-24h após a sessão de tratamento, uma vez que a toxicidade ocular é um dos possíveis efeitos secundários, o que contraindica o seu uso em crianças com menos de 10-12 anos de idade. Além disto, a exposição solar deve ser evitada ou devem usados protetores solares. Efeitos gastrointestinais, insónias, cefaleias e tonturas são possíveis efeitos secundários após a ingestão de psoraleno.(28)

Para PUVA tópica, a aplicação tópica deve ser feita apenas 30 minutos antes da exposição, geralmente mediante imersão em banho com uma solução diluída de 8-MOP, durante 15 minutos. Existem ainda outras modalidades menos difundidas de aplicação tópica como o “duche-PUVA”, o “PUVA-turbante” ou a aplicação do fotossensibilizante em creme. A vantagem desta modalidade terapêutica é a necessidade de menor número de sessões de tratamento, com doses cumulativas de UVA consideravelmente menores, bem como ausência de fototoxicidade sistémica e ocular. Pode ser utilizada em adultos e crianças com mais de 2 anos de idade. As principais desvantagens são a maior morosidade e as limitações logísticas inerentes à realização das aplicações tópicas, as possíveis reações bolhosas, a hiperpigmentação perilesional e a ausência de eficácia na detenção da progressão do vitíligo ativo.(19,28)

A longo prazo, a PUVA apresenta um risco aumentado, dose-dependente, de neoplasias cutâneas. É contraindicada em doentes com história de neoplasia cutânea, lesões cutâneas pré-malignas, cataratas, alterações da função hepática, fototipo I, na gravidez e amamentação e se o doente fizer terapêuticas imunossupressoras concomitantes ou com fototoxicidade associada. Devido aos seus efeitos secundários potencialmente graves, a curto e longo prazo, a PUVA tem vindo a ser substituída pela NB-UVB.(28)

### 7.5. Antioxidantes

O tratamento com antioxidantes, tópicos ou sistêmicos, tem como base o papel do stress oxidativo na fisiopatologia do vitíligo. Entre os antioxidantes mais utilizados estão a vitamina C, vitamina E, *Polypodium leucotomos*, *Ginkgo biloba* e a combinação de catalase com superóxido dismutase, sendo frequentemente usados vários em simultâneo e/ou em combinação com a fototerapia.(18,19)

Um conjunto de 50 doentes com vitíligo estável foi avaliado num ensaio clínico, em que um grupo de doentes (grupo A) foi tratado com vitamina E mais NB-UVB e o outro grupo (grupo B) apenas com NB-UVB. Foi alcançada uma taxa de repigmentação superior a 50% em 72,7% dos doentes do grupo A vs. 55,6% do grupo B; o número necessário de sessões de tratamento para se alcançar 50% de repigmentação foi menor no grupo A e foi também menos frequente a ocorrência de eritema neste grupo (70% vs. 85%). Desta forma, concluiu-se que a vitamina E oral poderá representar uma terapêutica adjuvante valiosa, impedindo a peroxidação lipídica da membrana celular dos melanócitos e aumentando a eficácia da NB-UVB.(30)

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 50 doentes com vitíligo generalizado receberam, aleatoriamente, 250 mg de *Polypodium leucotomos* orais ou placebo, três vezes ao dia, combinados com NB-UVB duas vezes por semana durante 25-26 semanas. Na região da cabeça e pescoço, a repigmentação foi maior no grupo tratado com *Polypodium leucotomos* vs. placebo (44% vs. 27%).(31)

Os extratos de folha de *Ginkgo biloba* parecem ter propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Um ensaio clínico foi realizado em 12 doentes com VNS a tomar *Ginkgo biloba* diariamente durante 12 semanas e verificou-se uma melhoria significativa da extensão e da progressão das lesões.(18)

A associação de ácido alfa-lipóico, vitamina E e vitamina C foi avaliada num ensaio clínico em dupla ocultação e verificou-se que a ingestão oral desta associação de antioxidantes aumentou a eficácia da fototerapia com NB-UVB, aumentando a extensão da repigmentação e diminuindo a dose necessária de radiação UV. Uma repigmentação >75% foi conseguida em 47% dos doentes do grupo a tomar antioxidantes vs. 18% do grupo placebo. Acrescentando a este resultado, a atividade da catalase aumentou e o nível intracelular de ROS diminuiu para 57% do nível basal.(32)

Os estudos feitos sugerem que os suplementos de antioxidantes orais são uma opção segura e bem tolerada, com bons resultados de repigmentação quando associados à fototerapia,(18) pois permitem neutralizar o stress oxidativo induzido pela radiação UV, aumentando a eficácia do tratamento e diminuindo a dose cumulativa de radiação.(19)

Não foram descritos efeitos secundários nos ensaios clínicos realizados, no entanto a administração a longo-prazo tem levantado algumas preocupações. Além disto, os estudos englobam um número limitado de doentes e alguns resultados são inconsistentes. Desta forma, é necessária mais investigação para definir a utilidade dos antioxidantes no vitíligo e para a sua prescrição poder ser recomendada com segurança.(19)

#### 7.6. Corticosteróides sistémicos

Embora não sejam utilizados de forma convencional, os CS sistémicos podem ser bastante eficazes no vitíligo ativo através do seu efeito imunossupressor, mostrando em diversos estudos uma detenção rápida da progressão da doença e indução de repigmentação.(17) No entanto, a sua utilização no vitíligo estável não é considerada vantajosa.(19)

O tratamento por pulsos consiste na administração de grandes doses de CS (doses supra-terapêuticas) de uma forma intermitente, com o objetivo de melhorar o efeito

terapêutico e reduzir os efeitos secundários. A medicina indiana foi pioneira na utilização de minipulsos orais (OMP) de dexametasona/betametasona, isto é, a administração intermitente de doses moderadas de um destes fármacos, no tratamento do vitíligo e posteriormente em outras doenças cutâneas. A duração ótima do tratamento por OMP de CS para deter a progressão do vitíligo parece ser entre 3 a 6 meses. A administração de OMP de dexametasona em dois dias consecutivos de cada semana, começando com doses baixas (2,5 mg/dia), pode ser considerada no tratamento do vitíligo em progressão rápida, com um bom perfil de tolerância.(19)

Num estudo retrospectivo, 444 doentes com vitíligo em progressão foram submetidos a tratamento com 2,5 mg por dia de dexametasona oral (baixa dose), administrados em 2 dias consecutivos de cada semana, até parar a progressão da doença ou até um máximo de 6 meses. Em 91,8% a progressão do vitíligo parou entre 12 a 24 semanas após o início do tratamento. Foi observada alguma repigmentação das lesões em todos os doentes após uma média de 16,1 semanas. Durante o follow-up, 12,25% dos doentes mostraram um ou dois episódios de recaída na atividade da doença. A sobrevida média livre de doença até ao primeiro episódio de recaída foi de 55,7 semanas e após cada episódio de recaída a mesma terapêutica foi restituída, verificando-se novamente a paragem na progressão em todos os doentes. Efeitos secundários foram observados em 9,2% dos doentes, sendo mais frequentes nos doentes que receberam tratamento por mais de 16 semanas e reversíveis após a suspensão do tratamento. Desta forma, concluiu-se que os OMP de dexametasona são uma boa opção na detenção do vitíligo em progressão, com poucos efeitos secundários.(33)

Em doentes com uma progressão muito rápida do vitíligo, o tratamento com OMP é frequentemente acompanhado de fototerapia, embora haja poucos estudos que corroborem uma potenciação da resposta a esta associação.(19) Quando utilizada esta associação com a

fototerapia, os OMP alcançam maior taxa de repigmentação em associação com NB-UVB que com a associação a PUVA ou a BB-UVB.(16)

Contudo, os efeitos secundários dos CS sistémicos incluem insónia, acne, agitação, distúrbios menstruais, aumento ponderal, hipertricose e frenação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Desta forma, apesar do seu potencial de tratamento, os possíveis efeitos secundários graves e a falta de estudos da eficácia e das doses ótimas recomendadas levam a muita controvérsia na sua utilização para o tratamento do vitíligo e justificam mais investigação nesta área.(16)

### 7.7. Prostaglandina E<sub>2</sub>

A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) tem efeitos estimulantes e imunomoduladores nos melanócitos e regula também a sua proliferação.(34)

Num ensaio clínico recente, foram selecionados 56 doentes com vitíligo estável, de diferentes tipos e subtipos clínicos, com menos de 5% da superfície corporal envolvida, com o objetivo de determinar a eficácia e segurança da aplicação de PGE<sub>2</sub> tópica nestes doentes. Foi aplicado um gel de PGE<sub>2</sub> nas áreas despigmentadas duas vezes por dia durante 6 meses. Na maioria dos doentes o vitíligo era de início recente, com uma duração média de 12,9 meses desde o seu aparecimento. Uma resposta boa a excelente (repigmentação >50%) ocorreu em 40% dos doentes. Efeitos secundários foram descritos em 18% dos doentes, sendo o mais frequente uma sensação transitória de queimadura nos locais de aplicação.(34)

Um ensaio clínico publicado em 2002 tinha já evidenciado resultados promissores desta terapêutica. Neste estudo, 24 doentes com vitíligo com menos de 5% da superfície corporal envolvida (à semelhança do estudo anterior) foram tratados com um gel de PGE<sub>2</sub>, aplicado apenas uma vez por dia durante 6 meses nas áreas afetadas. Um total de 15 doentes obtiveram uma repigmentação >75%, 3 doentes apresentaram uma repigmentação entre 50 e

75% e 6 doentes uma repigmentação mínima ou nenhuma melhoria. O único efeito secundário observado foi uma ligeira irritação após a exposição ao sol.(35)

Concluiu-se que este tratamento poderá ser útil no vitíligo, principalmente nas formas estáveis e localizadas. No entanto, são necessários mais estudos sobre a utilidade desta terapêutica e os seus riscos a longo prazo.(34)

### 7.8. Terapêutica cirúrgica

A terapêutica cirúrgica é feita por técnicas de transplante autólogo de melanócitos e surge geralmente como opção de última linha, nos casos em que não houve resposta à terapêutica médica. Estas técnicas são geralmente realizadas sob anestesia local e não existe um consenso sobre a idade mínima do doente para se poder fazer este tipo de tratamento, no entanto as técnicas cirúrgicas são raramente propostas antes da puberdade.(19)

Está principalmente indicada no VS e no vitíligo focal estáveis. Para o tratamento do VNS, as recomendações sugerem um período mínimo de doença estável que varia desde 6 meses até 2 anos, e também ausência de KP.(19) A seleção adequada dos doentes para este tratamento é muito importante e antes de avançar com o tratamento cirúrgico é recomendada a realização de um teste de minienxerto, com o objetivo de assegurar a possibilidade de resposta ao tratamento e, além disto, permite também excluir os doentes em que surge o KP na área dadora do enxerto.(36) Este teste será positivo se houver retenção/expansão do pigmento no local de receção e se não houver KP no local dador após 2-3 meses.(17)

Existem vários métodos de repigmentação cirúrgica: os enxertos de tecidos (enxertos por punch, enxertos finos e enxertos epidérmicos de bolhas de sucção) e os enxertos celulares (enxertos de melanócitos autólogos cultivados e enxertos de suspensões celulares epidérmicas não cultivadas que incluem melanócitos).(17)

Os três métodos de enxerto de tecidos têm uma taxa de repigmentação semelhante. Embora as taxas de repigmentação dos enxertos celulares tenham sido ligeiramente inferiores às dos enxertos de tecidos, eles são considerados igualmente eficazes e têm como vantagens a possibilidade de utilização em grandes áreas e os melhores resultados cosméticos, além de parecerem ter uma menor ocorrência de efeitos secundários.(1)

#### 7.8.1. Minienxerto ou enxerto por punch

Pequenos enxertos (2 a 4 mm) de pele normalmente pigmentada de uma área com espessura semelhante à do local recetor são retirados por *punch* e são implantados nas áreas despigmentadas, separados uns dos outros por 5 a 8 mm. São enxertos de espessura total, incluindo toda a epiderme e toda a derme. Depois da cicatrização do local do enxerto, pode ser feito tratamento adicional com fototerapia para promover ainda mais a repigmentação. É a técnica mais simples de realizar, mais rápida e mais barata.(36)

Os principais efeitos secundários desta técnica são a formação de cicatrizes tanto no local dador como no recetor e a ocorrência de um efeito *cobblestone* (de paralelepípedo). A possibilidade de ocorrência deste efeito é uma importante limitação do uso de minienxertos, no entanto este pode ser minimizado com a realização de enxertos mais pequenos (1 a 1,5 mm), os mais recomendados atualmente. Outros efeitos secundários possíveis incluem infecção, hiperpigmentação e correspondência imperfeita de cores.(36)

Um estudo prospetivo que avaliou os resultados a longo prazo (média de 5 anos de acompanhamento) de minienxertos de 2 mm em doentes com VNS e em doentes com VS concluiu que houve uma repigmentação superior a 65% em 51% dos doentes com VNS e em 89% dos doentes com VS, mostrando a eficácia deste método. Neste estudo, o efeito *cobblestone* foi observado em 19 dos 70 doentes (27%), no entanto, o protocolo de tratamento

usado é antigo, tendo sido realizados enxertos de 2 mm; assim, o efeito *cobblestone* poderia ter sido menos frequente se fossem utilizados enxertos mais pequenos.(37)

### 7.8.2. Enxertos finos/de espessura parcial

Os enxertos de espessura parcial incluem a epiderme e apenas parte da derme e são normalmente retirados da região dos glúteos ou da coxa, com instrumentos específicos que permitem a colheita de um enxerto com espessura uniforme. O tratamento de pequenas áreas é feito com anestesia local, mas grandes áreas podem implicar uma duração do tratamento até 5 horas e este deve ser realizado em ambiente hospitalar sob anestesia geral.(38) Podem desenvolver-se cicatrizes hipertróficas na área dadora e mília no local recetor, sendo os principais efeitos secundários.(19)

Um estudo mostrou melhores resultados em doentes tratados com fotoquimioterapia e enxertos de espessura parcial, comparativamente à associação de fotoquimioterapia e enxertos por punch: 83% vs. 44% dos doentes com uma taxa de repigmentação superior a 75%. A grande vantagem desta técnica é a possibilidade de tratar grandes áreas com um único procedimento cirúrgico, no entanto a necessidade de anestesia e os possíveis resultados cosméticos desagradáveis nos locais da colheita são importantes desvantagens.(16)

### 7.8.3. Enxertos epidérmicos de bolhas de sucção

Outra alternativa cirúrgica é o enxerto epidérmico de bolhas de sucção. Nesta técnica, é aplicada uma pressão negativa de -300 a -500 mmHg sobre a área dadora que induz a formação de múltiplas bolhas com plano de clivagem a nível da junção dermoepidérmica. É um procedimento geralmente pouco doloroso e sem necessidade de anestesia. A forma mais simples de aplicar esta pressão negativa e fazer a sucção da pele dadora é a utilização de uma seringa com a ponta removida. O topo da bolha é removido e enxertado no local recetor, no

qual previamente se remove a epiderme através de dermoabrasão, abrasão a laser, bolhas de sucção, nitrogénio líquido ou PUVA. Várias investigações compararam estes diferentes métodos de preparação do local recetor, verificando-se que a indução de bolhas de sucção é particularmente eficaz, com uma taxa de resposta ente 83% e 90%. Observa-se uma rápida adesão do enxerto e a repigmentação é induzida mais rapidamente do que com os outros métodos. Além disto, os efeitos secundários são poucos, podendo ocorrer principalmente uma hiperpigmentação transitória da área dadora e uma correspondência imperfeita de cores. Em relação aos enxertos por punch, uma grande vantagem é a ausência de cicatriz e de efeito *cobblestone*.(36)

#### 7.8.4. Enxertos de melanócitos autólogos cultivados e enxertos de suspensões celulares epidérmicas não cultivadas

As técnicas de enxertos celulares, quer cultivados ou não cultivados, começam pela preparação de uma suspensão celular. É feita uma pequena biópsia de pele na área dadora, com tamanho máximo até um décimo da área recetora. Esta amostra é incubada e as células são separadas mecanicamente utilizando uma solução de tripsina e ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), sendo de seguida centrifugada para preparar a suspensão de células epidérmicas.(38)

Nas técnicas de enxertos não cultivados, a suspensão de células epidérmicas é aplicada na área recetora, que é previamente preparada com métodos semelhantes àqueles para os enxertos de bolhas de sucção. Nas técnicas de enxertos cultivados, a suspensão é colocada num frasco de cultura, ao qual se adicionam vários antibióticos, fatores de crescimento e soro bovino. Depois de ocorrer uma proliferação suficiente de melanócitos, a suspensão é geralmente transferida para éster de ácido hialurónico durante várias semanas. Finalmente, é feito o enxerto no local recetor, também preparado previamente.(36)

Após a técnica cirúrgica do transplante de melanócitos (quer sejam cultivados ou não), nos fototipos mais escuros a repigmentação é observada 3 a 4 semanas após a cirurgia e pode progredir até 6 meses, enquanto nas peles mais claras apenas se inicia 8 a 12 semanas após o tratamento e pode desenvolver-se até 1 ano.(38)

A grande vantagem dos enxertos cultivados é a possibilidade de tratar grandes áreas despigmentadas a partir de uma pequena área dadora. Contudo, é uma técnica demorada, muito dispendiosa e requer grandes exigências laboratoriais. Outros problemas são inerentes à utilização de fatores de crescimento, que suscita algumas preocupações sobre um possível risco carcinogénico do tecido transplantado.(36) Deste modo, uma vez que os enxertos de melanócitos não cultivados não apresentam estes inconvenientes e parecem poder alcançar resultados semelhantes ou ligeiramente superiores aos enxertos cultivados,(16) são uma boa opção, com resultados estéticos favoráveis.(38)

#### 7.9. Despigmentação

Nos casos em que há uma grande extensão da doença, refratária a todos os tipos de tratamentos de repigmentação, a despigmentação da restante pele não envolvida pode ser considerada cosmeticamente mais desejável.(16) A escolha dos doentes candidatos a este tratamento tem de ser extremamente cuidadosa e é recomendada uma avaliação psicológica prévia, uma vez que a aparência física é alterada de forma significativa e é considerada irreversível, além de ser necessária uma proteção solar rigorosa para o resto da vida.(17) O agente tópico despigmentante mais utilizado é o éter monobenzílico de hidroquinona (MBEH) a 20%, não sendo totalmente claro o seu mecanismo de ação. Há também terapêutica despigmentante a laser, que pode ser usada isoladamente ou em combinação com os agentes tópicos.(16)

O MBEH deve ser aplicado uniformemente nas áreas pigmentadas, 2 a 3 vezes por dia, e a exposição prolongada à luz solar deve ser evitada durante o tratamento, ou deve ser usado um protetor solar, uma vez que esta exposição reduz o efeito de despigmentação. A despigmentação é obtida geralmente depois de 1 a 4 meses de tratamento e se após os 4 meses não houver resposta, o tratamento deve ser suspenso. Entre os efeitos secundários estão a irritação da pele, sensação de queimadura, prurido e dermatite de contacto, que podem levar à suspensão do tratamento.(19)

#### 7.10. Camuflagem

A camuflagem permite uma melhor aparência estética, evitando comentários e olhares inapropriados motivadores de stress psicológico e diminuição da qualidade de vida, nomeadamente quando a doença é muito extensa ou quando envolve as áreas da face e pescoço. A maquilhagem corretiva (ou camuflagem cosmética), os agentes autobronzeadores e as tatuagens são várias opções possíveis.(16)

A maquilhagem corretiva tem características específicas e diferentes da maquilhagem vulgar. Deve ser opaca, resistente à água e ao suor, duradoura e relativamente fácil de aplicar e retirar, entre muitas outras características.(39) As técnicas devem ser ensinadas aos doentes para se atingir um bom resultado. Um estudo recente mostrou que a camuflagem cosmética melhora a qualidade de vida de crianças e adolescentes com doenças de pele visíveis, incluindo vitíligo, principalmente em doentes com lesões faciais.(40) No entanto, as desvantagens incluem a dificuldade de aplicação em grandes áreas, o custo elevado de alguns produtos e a possibilidade de “desgastar/borrar” ao longo do dia.(39)

A dihidroxiacetona é um princípio ativo presente na maioria dos agentes autobronzeadores, que permitem uma camuflagem temporária mais duradoura que a maquilhagem, podendo durar até 10 dias. Os doentes com fototipos mais escuros necessitam

de aplicar uma maior concentração do que nas peles mais claras e a principal desvantagem é a dificuldade de obtenção de uma correspondência de cores adequada. Não há orientações específicas acerca do uso de autobronzeadores nos doentes a fazer fototerapia.(39)

A tatuagem ou micropigmentação dérmica permanente pode ser útil no vitíligo estável, localizado e resistente ao tratamento, com um resultado imediato e uma melhoria estética muito satisfatória. É especialmente importante nas mucosas, lábios, extremidades dos dedos e mãos, uma vez que estas respondem pouco aos tratamentos convencionais e são difíceis de camuflar com outros métodos. A correspondência da cor da tatuagem com a pele circundante pode ser imperfeita e a cor pode desvanecer ligeiramente ao longo dos anos. A ocorrência de KP e reações alérgicas ao pigmento da tatuagem são possíveis efeitos secundários.(16,17,39)

#### 7.11. Algoritmo terapêutico

Feita uma revisão das principais terapêuticas utilizadas no vitíligo, é importante adequar a abordagem caso a caso. Em doentes que não se sintam incomodados com a sua condição clínica, o que poderá acontecer principalmente nos que apresentam pele mais clara, e em que se confirma não haver uma diminuição do bem-estar e da qualidade de vida, pode não ser aplicada nenhuma medida terapêutica, sendo uma decisão bem discutida com o doente e tomada em harmonia com este. Atendendo à evolução da doença, pode depois mais tarde iniciar-se o tratamento.(19)

À semelhança da maioria das doenças, o tratamento do vitíligo deve começar por medidas seguras, eficazes, fáceis de aplicar, minimamente invasivas e com uma boa relação custo-efetividade. As opções mais complexas, invasivas, demoradas e dispendiosas devem ser reservadas para segunda linha. Em geral, um tratamento eficaz deve ser mantido enquanto houver repigmentação em curso ou até haver uma repigmentação completa. Contudo, não há muita informação acerca do uso continuado dos tratamentos por vários anos.(16)

No VS e no VNS limitado (< 2-3% da superfície corporal) a medida de primeira linha é a terapêutica tópica com CS ou IC. Como segunda linha surge a utilização da fototerapia dirigida, com a lâmpada excimer ou o excimer laser, podendo ser usada em combinação com um agente tópico. Finalmente, no caso de não haver uma resposta satisfatória ao tratamento médico em áreas importantes do ponto de vista cosmético, pode optar-se por tratamento cirúrgico, que mostra melhores resultados no VS do que no VNS.(19)

No VNS, opta-se frequentemente por um tratamento inicial com NB-UVB (sendo uma modalidade de fototerapia com boa eficácia e uma excelente tolerância) para estabilização da doença, durante pelo menos 3 meses e, se boa resposta, prolonga-se o tratamento até um período mínimo de 9 meses. A combinação com um agente tópico (CS ou IC) pode ser feita logo inicialmente, potenciando-se a repigmentação. De salientar que estas terapêuticas referidas podem ser usadas como primeira linha em monoterapia. Caso não se consiga a estabilização da doença com NB-UVB e com os agentes tópicos ou a doença esteja em progressão rápida, os CS sistêmicos podem ser uma opção, por exemplo uma terapêutica com OMP durante 3 a 6 meses. Nas áreas em que não há resposta ao tratamento médico, principalmente naquelas com grande impacto na aparência física, pode ser utilizada uma técnica cirúrgica, desde que não exista doença ativa e KP. Como última linha, no vitíligo refratário que envolve uma área muito extensa da superfície corporal podem ser feitas técnicas de despigmentação da pele não afetada.(19,28)

Estas são abordagens terapêuticas muito utilizadas na prática clínica corrente, uma vez que incluem, de uma forma geral, tratamentos melhor conhecidos e estudados, com bons resultados demonstrados. Verifica-se que, na maioria dos casos, a terapêutica combinada é a solução mais eficaz, principalmente com os agentes tópicos associados à fototerapia.(18,20) No entanto, há uma variabilidade muito grande na abordagem do vitíligo. Dado o compromisso do horário e o tempo exigido para o tratamento com NB-UVB, além do

maior custo em comparação com os agentes tópicos, pode ser considerado de segunda linha após as terapêuticas tópicas.(16) A combinação de um análogo da vitamina D tópico com um CS tópico ou a combinação de antioxidantes com a fototerapia também poderão ser boas escolhas.(18)

Para todos os subtipos clínicos da doença e em qualquer linha de tratamento, pode ainda ser importante uma intervenção psicológica, considerada caso a caso.(19)

## VII. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A maioria dos estudos publicados recentemente continua a debruçar-se sobre tratamentos já bem conhecidos para o vitíligo, reafirmando a sua utilidade já demonstrada. No entanto, os ensaios clínicos aleatorizados são poucos e, por vezes, há detalhes e etapas metodológicas em falta. Por outro lado, a maioria dos estudos é realizada em grupos heterogêneos de doentes, englobando doentes com VS e VNS e doenças com duração e evolução muito diferentes. Há ainda muitos outros fatores de variabilidade individual que podem levar a resultados díspares, tais como o fototipo dos doentes ou a exposição à luz solar.

Em geral, uma boa resposta ao tratamento é mais evidente na face e no tronco, sendo que as extremidades são as áreas mais resistentes. Fototipos mais escuros, doentes mais jovens e uma menor duração da doença têm também melhores resultados. Tem sido considerado fundamental o tratamento precoce logo após o aparecimento da doença, principalmente no VS. O vitíligo em idade pediátrica é menos estudado, porém, dada a importância acrescida de um tratamento precoce, é essencial fazer uma maior investigação da aplicação dos diferentes tratamentos nas crianças.

Os CS tópicos são utilizados no vitíligo desde há muito tempo e continuam a representar frequentemente a primeira opção de tratamento. A classe III de elevada potência deverá ser a escolha preferencial e a ocorrência de efeitos secundários deve ser cuidadosamente avaliada. O tratamento com IC tópicos em doentes com vitíligo, apesar de bem mais recente, tem vindo a demonstrar uma importância acrescida, igualando os CS em eficácia com a grande vantagem de apresentarem efeitos secundários mínimos; são particularmente indicados para as manchas da face e pescoço. Os análogos da vitamina D tópicos não são considerados benéficos em monoterapia ou em associação com a fototerapia, mas a sua combinação com CS tópicos parece ser útil.

A fototerapia continua a revelar excelentes resultados, com a NB-UVB a desempenhar um papel fundamental no vitíligo generalizado (geralmente em doentes com >20% da superfície corporal envolvida) e o excimer laser no vitíligo mais localizado (segmentar ou não-segmentar). A fotoquimioterapia com PUVA oral deverá ser encarada apenas como uma alternativa se a NB-UVB não estiver disponível, devido aos seus efeitos secundários.

Em vários estudos, os antioxidantes demonstraram bons resultados de repigmentação quando associados à fototerapia, porém algumas incertezas sobre a sua eficácia e o efeito da administração a longo prazo justificam mais investigação neste campo.

Os OMP não são recomendados no vitíligo estável, contudo poderão ser uma opção em casos de progressão rápida da doença, mas apenas por um período limitado e com monitorização dos possíveis efeitos secundários.

A aplicação tópica de PGE<sub>2</sub>, apenas recentemente utilizada no vitíligo, poderá ser útil nas formas estáveis e localizadas e já demonstrou resultados promissores para o futuro, apesar de ainda não haver um suporte científico forte da sua eficácia e segurança a curto e longo prazo.

A cirurgia é principalmente indicada nos doentes com VS ou com VNS estável e sem KP presente. Em relação aos enxertos de tecidos, as técnicas de enxertos finos e de enxertos de bolhas de sucção são consideradas as mais eficazes e seguras, sendo que os enxertos finos permitem tratar áreas maiores; os enxertos por punch já não fazem parte das recomendações devido aos seus efeitos secundários e aos resultados cosméticos pobres. Em relação aos enxertos celulares, o transplante de melanócitos não cultivados parece ser uma opção mais vantajosa.

A despigmentação deve ser reservada apenas aos doentes com vitíligo muito extenso e em que já foram exploradas as hipóteses terapêuticas de indução de repigmentação.

Muitos estudos têm reforçado a superioridade da combinação de vários tratamentos em relação à monoterapia, uma vez que se pode conseguir uma diminuição dos efeitos secundários de cada tratamento, aumentar a eficácia global e encurtar o tempo necessário até se alcançar uma boa taxa de repigmentação.

Não há uma cura definitiva para o vitíligo e a sua abordagem terapêutica continua a ser desafiante, por vezes sem grande resposta a diferentes terapêuticas instituídas ou com processos de repigmentação transitórios ou dispendiosos. Contudo, uma abordagem adequada possibilita a estabilização da doença e o alcance de uma boa repigmentação que pode durar vários anos.

## VIII. AGRADECIMENTOS

*Agradeço ao Dr. Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira, Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, a disponibilidade e ajuda. Agradeço também ao meu coorientador, o Professor Doutor Óscar Eduardo Henriques Correia Tellechea.*

*Agradeço ainda à minha família e namorado, pelo apoio e incentivo prestados.*

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84.
2. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*. 2011;38(5):419–31.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier Inc; 2011;65(3):473–91.
4. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206–12.
5. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):332–40.
6. Spritz RA. The Genetics of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2011;131:E18–20.
7. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev*. Elsevier B.V.; 2011;10(12):762–5.
8. Akoglu G, Emre S, Metin a., Akbas a., Yorulmaz a., Isikoglu S, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(7):701–6.
9. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran a. V., et al. Vitiligo: Interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*. 2013;22(4):245–50.
10. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:E1–13.
11. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CCS De. Vitiligo - Part 2 - classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784–90.
12. Park JH, Jung MY, Lee JH, Yang JM, Lee DY, Park KK. Clinical course of segmental vitiligo: A retrospective study of eighty-seven patients. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):61–5.
13. Taïeb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20(1):27–35.
14. Chan MF, Chua TL. The effectiveness of therapeutic interventions on quality of life for vitiligo patients: a systematic review. *Int J Nurs Pract*. 2012;18(4):396–405.

15. Bhandarkar SS, Kundu R V. Quality-of-Life Issues in Vitiligo. *Dermatol Clin*. Elsevier Inc; 2012;30(2):255–68.
16. 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.
17. Ortonne J, Passeron T. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology*. Third Edit. Elsevier Ltd; 2012. p. 1023–30.
18. Colucci R, Lotti T, Moretti S. Vitiligo: An update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(13):1885–99.
19. Taieb a., Alomar a., Böhm M, Dell’Anna ML, De Pase a., Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19.
20. Korobko I V. Review of current clinical studies of vitiligo treatments. *Dermatol Ther*. 2012;25 Suppl 1:S17–27.
21. Nordal EJ, Guleng GE, Ronnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(12):1440–3.
22. Majid I. Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(5):230–4.
23. Wong R, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2013;52:491–6.
24. Saleh HM a, Abdel Fattah NS a, Hamza H-TMM. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(1):34–40.
25. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: A randomized controlled study. *Int J Dermatol*. 2012;51(9):1107–15.
26. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomized Double-blind Trial of Treatment of Vitiligo: Efficacy of Psoralen–UV-A Therapy vs Narrowband–UV-B Therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):578–84.
27. Alhowaish 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.
28. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):261–77.

29. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo - A multicenter controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;21(7):956–63.
30. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(7):852–5.
31. Middelkamp-Hup M a., 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 Dermatology Venereol.* 2007;21(7):942–50.
32. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco a., Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin a. P, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: A double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(6):631–6.
33. Kanwar a. J, Mahajan R, Parsad D. Low-Dose Oral Mini-Pulse Dexamethasone Therapy in Progressive Unstable Vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(4):259–68.
34. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):861–3.
35. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo - A preliminary study. *Int J Dermatol.* 2002;41(12):942–5.
36. Patel NS, Paghdal K V., Cohen GF. Advanced Treatment Modalities for Vitiligo. *Dermatologic Surg.* 2012;38(3):381–91.
37. Fongers a, Wolkerstorfer a, Nieuweboer-Krobotova L, Krawczyk P, Tóth GG, van der Veen JPW. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1105–11.
38. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2013;169:57–66.
39. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.;* 2012 Jan 1;78(1):8–15.
40. Ramien ML, Ondrejchak S, Gendron R, Hatami A, McCuaig CC, Powell J, et al. Quality of life in pediatric patients before and after cosmetic camouflage of visible skin conditions. *J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc;* 2014;71(5):935–40.