



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO FARMÁCIA

Gabrielly Silveira

Fototerapia para o tratamento do vitiligo: uma revisão narrativa da literatura

Florianópolis

2024

Gabrielly Silveira

Fototerapia para o tratamento do vitiligo: uma revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof.(a), Dr.(a) Izabel Galhardo Demarchi

Coorientador(a): Prof.(a), Dr.(a) Ana Carolina Rabello de Moraes

Florianópolis

2024

Silveira, Gabrielly

Fototerapia para o tratamento do vitiligo: uma revisão narrativa da literatura / Gabrielly Silveira ; orientador, Izabel Galhardo Demarchi, coorientador, Ana Carolina Rabello de Moraes, 2024.

51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Vitiligo. 3. Fototerapia. 4. Terapia ultravioleta. I. Demarchi, Izabel Galhardo. II. Moraes, Ana Carolina Rabello de . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Gabrielly Silveira

Fototerapia para o tratamento do vitiligo: uma revisão narrativa da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Local: Centro de Ciências da Saúde, 26 de junho de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.(a) Dr.(a) Izabel Galhardo Demarchi
Orientador(a)

Farmacêutica Rafaella Rafognatto Andreguetti
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Dr.(a) Juliane Araújo Greinert Goulart
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus, por ter me acompanhado todos esses longos cinco anos e meio, foi Ele quem escutou meus desabafos e me deu forças para continuar em meio a tantos obstáculos que surgiram durante a graduação, agradeço também por Ele ter me guiado e me dado sabedoria para escolher meus caminhos, saúde para conseguir levantar todos os dias e concluir a tão sonhada graduação.

À minha família, são a base desse sonho, onde me deram todo suporte possível para que hoje eu chegasse onde estou. Sou grata por acreditarem em mim, por viverem esse sonho junto comigo, por vibrarem pelas minhas conquistas, pois elas são os frutos do que vocês plantaram ao decorrer da minha vida. Agradeço especialmente a minha mãe Maria Müller Silveira, ao meu pai Pedro Alcântara Silveira, ao meu irmão Andrei Silveira, a minha madrinha Ádria Marcelino e a estrela que me guia, meu padrinho, Valmir Debarbi. Amo muito vocês e sou extremamente grata por tudo.

Aos meus amigos, aqueles que continuam ao meu lado, que cultivei a amizade antes de entrar na Universidade e aos que firmei amizade no convívio do dia a dia, sem vocês essa jornada seria mais pesada. Os amigos que conheci durante a graduação se tornaram família, em especial a Iasmim Fermiano Orsi, aquela que me acompanhou desde o primeiro dia de aula e com certeza será para além de uma sala de aula. Agradeço pelo companheirismo, pela troca de experiências e por alegrar os dias mais difíceis.

Ao meu namorado Osvaldo Orlando de Farias Junior, expressei minha gratidão por me incentivar a todo momento, escutar meus desabafos e confortar as inseguranças que surgiram ao decorrer da graduação. O seu apoio me motiva a alcançar os meus objetivos, te amo.

Agradeço a minha professora e orientadora Dr^a Izabel Galhardo Demarchi pelo incentivo, paciência, apoio e inspiração que contribuiu para a realização desse trabalho de conclusão. A minha professora coorientadora Dr^a Ana Carolina Rabello de Moraes, agradeço pelo apoio e incentivo. Meus mais sinceros agradecimentos, vocês fizeram a diferença na minha jornada acadêmica.

RESUMO

O vitiligo é uma doença autoimune crônica que acomete igualmente homens e mulheres, preferencialmente na faixa etária entre 20 a 30 anos. Essa doença é caracterizada pela falta de atividade dos melanócitos, apresentando manchas brancas na pele. Essa doença possui alguns tratamentos disponíveis com o objetivo de repigmentar as lesões. Nesse contexto, há diferentes técnicas de fototerapia para o tratamento de diversas lesões, incluindo o vitiligo. Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever sobre o uso da fototerapia para repigmentação de lesões no vitiligo. Para isso, realizou-se uma revisão narrativa da literatura, a busca por estudos secundários de revisão sistemática e meta-análises foi realizada no PubMed. Ao todo foram selecionados 13 estudos. A fototerapia mais utilizada foi a convencional com o uso de luz ultravioleta (UV), as mais aplicadas foram: banda estreita (NB) UVB (NB-UVB), UVA e psoraleno (P) UVA. Ainda, existe a fototerapia direcionada que consiste em tratar pequenas áreas afetadas com excimer laser, luz pulsada intensa e UVs em sistemas portáteis, trazendo o benefício da exposição a essas luzes apenas na região despigmentada, não expondo áreas que não são acometidas pelo vitiligo. A fototerapia NB-UVB comparada a outras fototerapias apresentou uma maior taxa de repigmentação em menor tempo de tratamento, com efeitos colaterais toleráveis e não necessitando de fotossensibilizantes antes das sessões. Ainda, pode-se levar em consideração resultados mais satisfatórios quando há a combinação de NB-UVB com laser. Os resultados dos estudos mostram o potencial da fototerapia para repigmentação de lesões do vitiligo, sendo uma alternativa promissora para esses pacientes.

Palavras-chave: vitiligo; fototerapia; terapia ultravioleta.

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic autoimmune disease that affects men and women equally, preferably between the ages of 20 and 30. This disease is characterized by the lack of activity of melanocytes, presenting white patches on the skin. This disease has some treatments available with the aim of repigmenting the lesions. In this context, there are different phototherapy techniques for the treatment of various injuries, including vitiligo. Therefore, the aim of this study was to describe the use of phototherapy for the repigmentation of lesions in vitiligo. To this end, a narrative review of the literature was carried out, and the search for secondary systematic review studies and meta-analyses was carried out in PubMed. In total, 13 studies were selected. The most used phototherapy was conventional with the use of ultraviolet (UV) light, the most applied were: narrow band (NB) UVB (NB-UVB), UVA, and psoralen (P) UVA. Even so, there is targeted phototherapy that consists of treating small affected areas with an excimer laser, intense pulsed light, and UVs in portable systems, bringing the benefit of exposure to these lights only in the depigmented region, not exposing areas that are not affected by vitiligo. NB-UVB phototherapy compared to other phototherapies showed a higher rate of repigmentation in a shorter treatment time, with tolerable side effects and not requiring photosensitizers before the sessions. Still, you can take into account more overwhelming results when there is a combination of NB-UVB with laser. The results of the studies show the potential of phototherapy for the repigmentation of vitiligo lesions, being a promising alternative for these patients.

Keywords: vitiligo; phototherapy; ultraviolet therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização dos melanócitos da pele	12
Figura 2 – Modelo com vitiligo	13
Figura 3 – Classificação do vitiligo	14
Figura 4 – Fatores que contribuem para o desenvolvimento do Vitiligo	14
Figura 5 – Resumo das possíveis vias de danos aos melanócitos devido ao estresse oxidativo no vitiligo	17
Figura 6 – Detalhamento da transapresentação de IL-15 em queratinócitos induzida por estresse oxidativo e a interação INF- γ com a via JAK/STAT	19
Figura 7 – Descrição das principais alterações na imunidade adaptativa envolvidas no vitiligo	20
Figura 8 – Vitiligo em luz ambiente, B e C uso de lâmpadas diferentes de luz de Wood	21
Figura 9 – Resultado antes (a) e depois (b) do tratamento cirúrgico para vitiligo	22
Figura 10 – Fototerapia NB-UVB em cabine	24
Figura 11 – Fluxograma de tratamento	28
Figura 12 – Tipo de fototerapia para regiões corporais	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo das características dos estudos sobre eficácia de fototerapia para vitiligo. Aplicações e indicações da fototerapia (item 5.1. deste capítulo)	30
Tabela 2 – Resumo dos principais resultados dos estudos sobre Aplicações e indicações da fototerapia (item 5.1. deste capítulo)	31
Tabela 3 – Características gerais dos estudos de comparação da fototerapia e outras de aplicação tópica (item 5.2. deste capítulo)	33
Tabela 4 – Resultados dos estudos incluídos sobre comparações da fototerapia e outras de aplicação tópica (item 5.2. deste capítulo)	36
Tabela 5 – Características gerais dos estudos incluídos sobre os riscos da fototerapia (ou contraindicação e reações adversas) (Item 5.3. deste capítulo)	39
Tabela 6 – Resultados dos estudos incluídos sobre os riscos da fototerapia (ou contraindicação e reações adversas). Item 5.3. deste capítulo	40
Tabela 7 – Resumo das principais limitações do estudo sobre eficácia de fototerapia para vitiligo	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Catalase
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EO	Estresse Oxidativo
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ExLp	Luz Excimer Monocromática
ExLs	Excimer laser
GLU	Glutamina
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSP70	Proteína de Choque Térmico 70
IFN- γ	Interferon Gamma
IL	Interleucina
IPL	Luz Pulsada de Alta Intensidade
JAK	Janus Quinase
MA	Meta Análise
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NB-UVB	Banda Estreita de Radiação Ultravioleta B
NK	Natural Killer
RS	Revisão Sistemática
SOD	Superóxido Dismutase
TEM	Linfócitos T CD8+ de Memória Residentes e Recirculantes
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TYK2	Tirosina Quinase 2
T reg	Linfócitos T Reguladores
UVA	Radiação Ultravioleta A
UVB	Radiação Ultravioleta B
UVR	Radiação ultravioleta

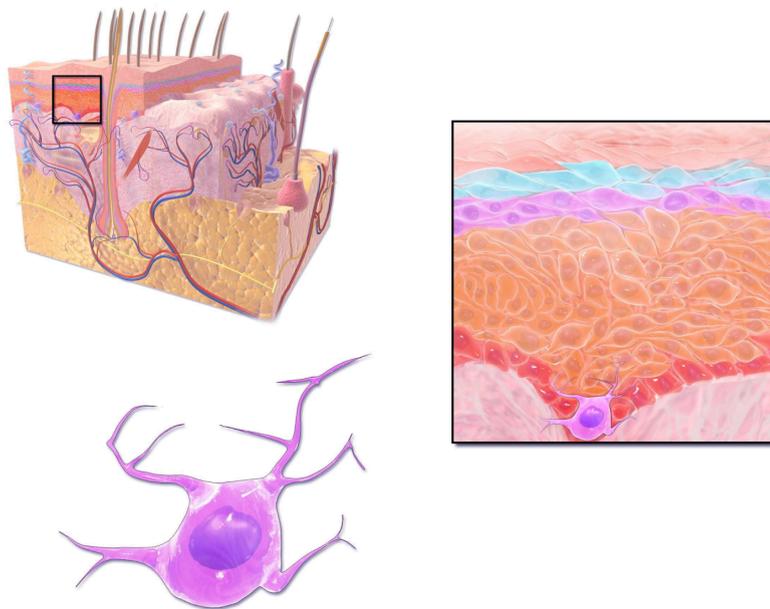
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	IMUNOPATOGENIA	16
1.2	DIAGNÓSTICO DO VITILIGO	20
1.3	TRATAMENTOS PARA O VITILIGO	21
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVO	26
4	METODOLOGIA	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1	APLICAÇÕES DA FOTOTERAPIA E INDICAÇÕES	28
5.2	COMPARAÇÃO DAS TERAPIAS UVA E UVB	32
5.3	RISCOS DA FOTOTERAPIA (OU CONTRAINDICAÇÃO E REAÇÕES ADVERSAS)	39
5.4	LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS	41
6	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença autoimune crônica com manifestação espontânea e multifatorial na pele, e é caracterizada pela falta de atividade dos melanócitos (Marchioro *et al.*, 2022). Os melanócitos são células dendríticas localizadas na epiderme (Figura 1), mais especificamente na camada basal, e a melanina é uma proteína produzida a partir da tirosina (aminoácido essencial) pelos melanócitos. O ser humano apresenta maior expressão da eumelanina que quando combinada com cisteína origina a cor dos pelos, cabelos e pele. A melanina absorve a radiação ultravioleta de banda larga e tem como função proteger a pele para que não sofra danos vindos da radiação. Assim, a doença é caracterizada por sinais clínicos aparentes com presença de manchas hipopigmentadas na pele e em diversos locais do corpo (Figura 2) (Marchioro *et al.*, 2022).

Figura 1- Localização dos melanócitos da pele



Melanócito

Fonte: Das, S. (2022)

O vitiligo tem diversas classificações e pode ser denominado como estável ou ativo, o vitiligo estável é caracterizado quando as lesões já existentes não aumentam e não há surgimento de novas lesões pela pele por pelo menos um ano,

já o vitiligo ativo é a aparição de novas lesões e aumento das lesões já existentes (Geel *et al.*, 2001). A classificação do vitiligo segundo a *Vitiligo Global Issues Consensus Conference* de 2012, reconhece três formas clínicas da doença, sendo elas: vitiligo não segmentar, vitiligo segmentar e vitiligo não classificado (misto) (Figura 3).

Figura 2- Modelo com vitiligo

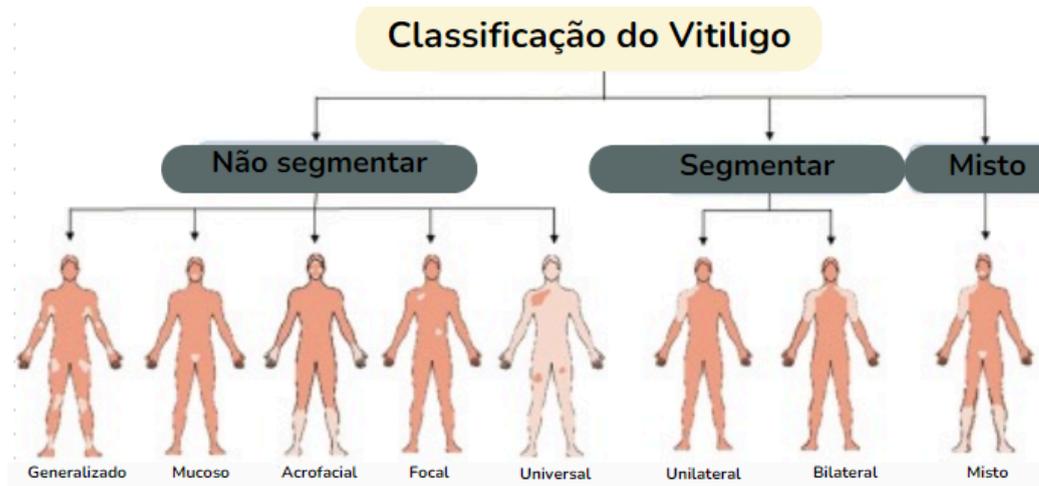


Fonte: Torres, P. (2017).

O vitiligo não segmentar é caracterizado como diversos subgrupos, sendo eles: vitiligo vulgar, que acomete o indivíduo de forma bilateral, com manchas simétricas e em qualquer parte do corpo, vitiligo acrofacial se limita a pés, mãos, face e cabeça, o vitiligo universalis afeta o corpo em cerca de 90%, vitiligo mucoso que afetando mucosas genital e oral, vitiligo misto que é a mistura do tipo não segmentar e segmentar e as variantes raras que incluem o vitiligo folicular, menor e puntiforme (Ezzedine *et al.*, 2012). O vitiligo segmentar acomete o indivíduo de forma unilateral e assimétrica, de forma geral próximo a linha média, podendo ser dividido em monossegmentar, bissegmentar ou polissegmentar. O vitiligo não classificado tem como características as lesões que não evoluem dentro de um a dois anos para vitiligo segmentar ou não segmentar, mantendo-se então de forma

focalizada na pele ou em mucosas ou um sítio único de mucosas (Ezzedine *et al.*, 2012).

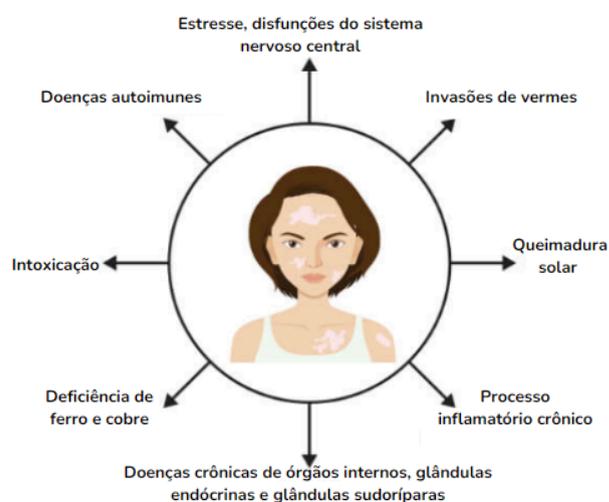
Figura 3- Classificação do vitiligo



Fonte: Jadeja, S. (2023)

O aparecimento das manchas despigmentadas pode ocorrer com maior frequência entre os 20 e 30 anos do indivíduo, e acomete igualmente homens e mulheres de todas as raças (Castro, 2017). O vitiligo pode estar associado ou não a outras doenças, como doenças tireoidianas ou diabetes, e a fatores ambientais ou apenas fatores genéticos (Figura 4) (Dahir *et al.*, 2018).

Figura 4- Fatores que contribuem para o desenvolvimento do Vitiligo.



Fonte: Rao, P. (2022)

A prevalência do vitiligo varia no mundo, mas acomete de forma mais frequente os povos da Oceania (1,2%), África (0,4%) e Europa (0,4%) e, e com menor frequência a América do Norte (0,2%) e Ásia (0,1%). O Brasil apresenta prevalência estimada entre 0,5 a 0,7% da população (Castro, C.C.S. *et al.*, 2017). Em relação à patogênese do vitiligo, este é o resultado de interações de componentes genéticos, da imunidade do indivíduo, fatores metabólicos ligados ao estresse oxidativo celular e a adesão do melanócito, ou seja, uma patogênese multifatorial (Castro, C.C.S. *et al.*, 2017).

Em relação aos genes, o mapeamento genético de suscetibilidade ao vitiligo é feito por *linkage* (do inglês= *ligação genética*) e logo após clonagem posicional. A análise de ligação avalia a segregação não aleatória de regiões cromossômicas entre indivíduos afetados em famílias com vitiligo (Spritz *et al.*, 2004). Um total de sete *loci* foram ligados à suscetibilidade ao vitiligo, dos quais quatro foram observados em populações europeias e três em populações chinesas. Um *locus* no cromossomo 17p13 foi a primeira região genômica ligada ao vitiligo associado a doenças autoimunes. A clonagem posicional da região 17p13 identificou o gene NLRP1 (do inglês *NLR Family Pyrin Domain Containing 1*, receptor de reconhecimento de padrões moleculares do tipo NOD) como a provável origem do sinal de ligação para vitiligo (Spritz *et al.*, 2004). Também estão relacionados com a patogênese do vitiligo, os genes associados ao antígeno leucocitário humano (HLA) de moléculas de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II. No Brasil, realizou-se um estudo com a população da região sudeste que apresentou associação com os genes HLA-A*02 (MHC de classe I) e HLA-DRB1*07 (MHC de classe II) sendo suscetíveis ao vitiligo (Ramire *et al.*, 2016).

As mudanças morfofuncionais ocorrem na derme superior e no epitélio, de forma histopatológica pode se observar que há menor pigmentação na camada basal, dentro disso, é possível que ocorra auto agressão na camada basal (Montes *et al.*, 2003). Os melanócitos são células dendríticas e por este motivo a área lesionada pode conter focos de despigmentação e bordas com área de repigmentação e os melanócitos remanescentes, os quais ainda não estão sofrendo agressão e executam suas funções. A principal fonte de repigmentação no vitiligo são os melanoblastos da bainha externa da raiz do cabelo, quando não são

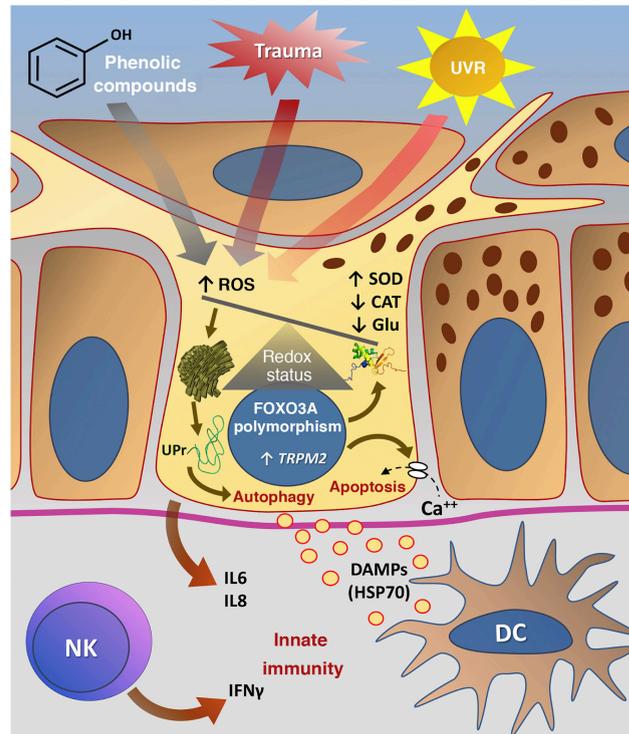
eliminados pelos linfócitos T CD8+. Por exemplo, após estimulação com fototerapia, estes melanoblastos migram, diferenciam-se em melanócitos e proliferam na epiderme, provavelmente através da regulação positiva do gene associado às células estaminais, *GLI1* (oncogene homólogo associado ao glioma capaz de transformar células primárias) (Goldstein *et al.*, 2018).

Em relação ao ambiente, a pele é o órgão que mais tem troca com o ambiente, este órgão está exposto a radiação, a poluentes e por isso ocorre produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (ERO). O indivíduo que é portador de vitiligo tem mais suscetibilidade ao dano provocado pelo estresse oxidativo (EO), justamente por apresentar uma alteração da homeostasia (Wu *et al.*, 2020). Sendo assim, quando o indivíduo é acometido pelo vitiligo torna-se mais suscetível ao câncer de pele, portanto, deve-se utilizar protetor solar para diminuir e proteger os danos causados pela radiação ultravioleta (Said-fernandes *et al.*, 2021).

1.1 IMUNOPATOGENIA

No vitiligo, a ativação da resposta imune inata é vista quando são encontradas células dendríticas, macrófagos e linfócitos NK (*natural killer*) na pele lesional ou nas bordas da lesão (Yu *et al.*, 2012). A comunicação entre o melanócito e o sistema imune inato parece ocorrer através da secreção de exossomos que contêm antígenos específicos dos melanócitos, como miRNAs, proteínas de choque térmico e DAMPs (padrões moleculares associados a danos) (Boorn *et al.*, 2011). A proteína de choque térmico com ligação mais efetiva ao DAMP é HSP70 (proteína de choque térmico 70) (Harris, 2015) As HSPs são caracterizadas como proteína intercelulares mas quando há situações de estresse, elas podem ser secretadas pelas células, ao entrar em contato com o ambiente extracelular o sistema imune libera citocinas pró-inflamatórias devido a transdução de sinal feita pelo reconhecimento da enzima pelas células de sistema imune (Figura 5) (Jacquemin *et al.*, 2017; Zininga *et al.*, 2018).

Figura 5- Resumo das possíveis vias de danos aos melanócitos devido ao estresse oxidativo no vitiligo



Fonte: Adaptado de Marchioro *et al.*, 2022. Os efeitos da radiação ultravioleta (UVR), compostos fenólicos e trauma aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Paralelamente, a predisposição genética (como mutações no *gene FOXO3A*) levam à ineficiência dos mecanismos antioxidantes, observada pelo aumento da enzima superóxido dismutase (SOD), redução da catalase (CAT) e da glutatona (Glu), causando desequilíbrio no status redox. O estresse oxidativo (OS) também provoca o acúmulo de proteínas defeituosas no retículo endoplasmático, resultando em um fenômeno denominado resposta a proteínas desdobradas (UPr), contribuindo para o processo de autofagia levando à produção de interleucinas pró-inflamatórias (como as interleucinas IL-6 e IL-8). O aumento da expressão de TRPM2 (canal catiônico de potencial receptor transitório subfamília M membro 2), também induzido por OS, promove o influxo de cálcio para o melanócito, culminando em sua apoptose. OS estimula a liberação de DAMPs (padrões moleculares associados a danos), especialmente a proteína de choque térmico HSP70.

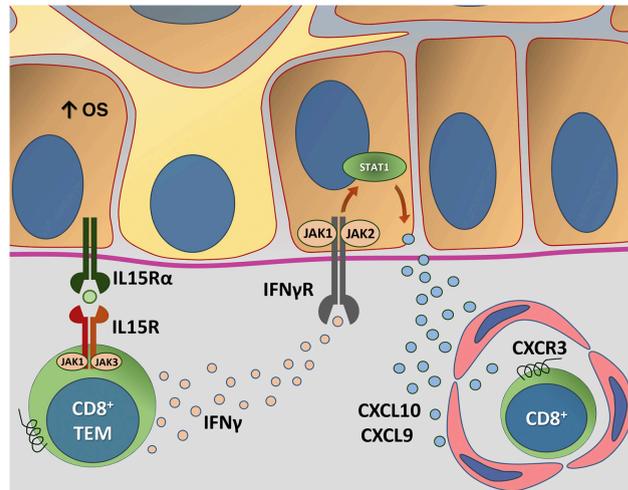
A imunidade adaptativa por sua vez inicia suas funções após a secreção de citocinas, sendo elas apresentadas a antígenos ativando o sistema imune adaptativo (Boorn *et al.*, 2009). Os linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) são as células mais encontradas na patogênese dessa doença, elas são necessárias e suficientes para a destruição dos melanócitos, atuando como braço efetor da autoimunidade. As lesões são causadas por linfócitos T CD8⁺ efetores na fase inicial ou ativa da doença e por linfócitos T CD8⁺ de memória residentes e recirculantes (TEM) na fase estável (Boorn *et al.*, 2009). O mecanismo de agressão baseia-se na produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gamma

(IFN- γ), além da liberação de granzimas e perforinas, que causam danos diretos aos melanócitos (Boorn *et al.*, 2009).

A via Janus quinase (JAK) e de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (fatores de transcrição como STAT, do inglês *signal transducers and activators of transcription*), participam da imunopatogênese do vitiligo por meio de sua interação com o IFN- γ (Frisoli *et al.*, 2020). A sinalização de IFN- γ /CXCL10 começa com a ligação desta citocina ao seu receptor heterodimérico, que estimula a via JAK/STAT e leva à ativação do fator de transcrição STAT1. Posteriormente, ocorre a translocação de STAT1 para o núcleo e subsequente ligação à região promotora do gene induzida por IFN- γ , como CXCL10. Há quatro membros da família de proteínas JAK, incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). JAK1 e JAK2 estão diretamente envolvidos na sinalização de IFN- γ . Nesse contexto, alguns estudos utilizaram diversos inibidores de JAK como estratégia de repigmentação (Frisoli *et al.*, 2020).

O OS promove a transapresentação de IL-15 em queratinócitos por meio da ligação de IL-15 ao receptor heterodimérico de IL-15 (IL15R) que estão presentes nos linfócitos T CD8 + de memória, que apresentam na sua constituição CD122 e CD132, se liga inclusive ao receptor IL-15 α (IL15R α) presentes nos queratinócitos (CD215) (Marchioro *et al.*, 2022).. Este processo descrito, tem como objetivo potencializar a ativação de células T CD8+ de memória, resultando na produção de citocinas inflamatórias, sendo um exemplo, o IFN- γ , a via que apresenta a função de sinalizar é a JAK/STAT (JAK1-STAT3 e JAK3-STAT5). Ademais, há um eixo que é responsável pela auto destruição dos melanócitos, sendo ele o eixo IFN- γ /STAT1/CXCL10 (Marchioro *et al.*, 2022).. Por meio do receptor IFN- γ (IFN γ R) ocorre a estimulação JAK1/JAK2, resultando na ativação de STAT1. Por sua vez, ocorre o controle da homeostasia pelas células T CD4+ regulatórias (Tregs), que são responsáveis pela tolerância nos órgãos linfóides e tecidos/órgãos, e em partes diminuindo a ação das células T efetoras (Figura 6) (Marchioro *et al.*, 2022).

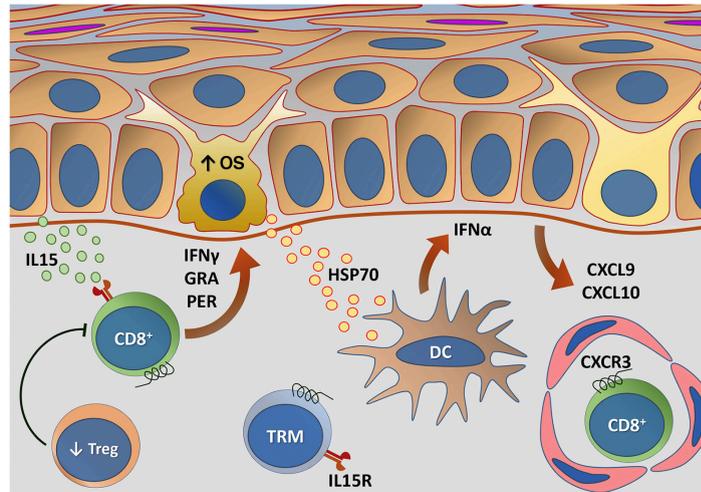
Figura 6- Detalhamento da transapresentação de IL-15 em queratinócitos induzida por estresse oxidativo e a interação INF- γ com a via JAK/STAT



Fonte: Marchioro *et al.*, 2022. Representação da transapresentação da interleucina (IL)-15 em queratinócitos induzidos pelo estresse oxidativo (OS) e pela interação do interferon gama (IFN γ) com a via Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT). O OS promove a transapresentação de IL-15 em queratinócitos através da ligação de IL-15 ao receptor heterodimérico de IL-15 (IL15R) em linfócitos T CD8+ de memória, constituídos por CD-122 e CD-132, e ao receptor IL-15 α (IL15R α) em queratinócitos (CD-215). Este processo potencializa a ativação de linfócitos T CD8+ de memória e a produção de citocinas inflamatórias, como IFN γ , via sinalização JAK/STAT (JAK1-STAT3 e JAK3-STAT5). O eixo IFN γ /STAT1/CXCL10 conduz à destruição autoimune dos melanócitos. A partir da ligação do IFN γ com o receptor de IFN γ (IFN γ R) ocorre a estimulação dos fatores JAK1/JAK2 e STAT1. Essa ativação induz a produção de quimiocinas CXCL9 e CXCL10, e do receptor CXCR3 que ativam o recrutamento de linfócitos T CD8+ autorreativos, que levarão à destruição dos melanócitos.

Os melanócitos que sofreram estresse oxidativo (EO) desencadeiam a ativação da imunidade inata por meio da secreção de exossomos, que na sua constituição apresentam DAMPs, especialmente a proteína de choque térmico HSP70. Por sua vez a proteína HSP70 estimula a secreção de IFN- α por meio das células dendríticas quando ocorre o início da progressão da doença, dessa forma, há a produção induzida de quimiocinas CXCL9 e CXCL10 pelos queratinócitos e o recrutamento de linfócitos T que expressam o receptor de quimiocina CXCR3 (Jacquemin *et al.*, 2017). Os ligantes possuem distintas funções, o ligante CXCL10 é responsável pela resposta a estímulos, ao passo que o ligante CXCL9 tem como função de reunir de forma absoluta as células T CD8+ autorreativas. As células T efetoras CD8+ são responsáveis pela destruição dos melanócitos, para isso é necessária a produção de IFN- γ , liberação de granzimas e perforinas, facilitada pela falta da função pré estabelecidas dos linfócitos Treg (Figura 7) (Rashighi *et al.*, 2014).

Figura 7- Descrição das principais alterações na imunidade adaptativa envolvidas no vitiligo



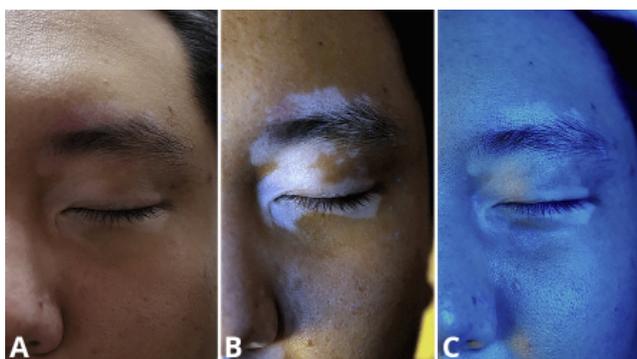
Fonte: Marchioro *et al.*, 2022. Representação das alterações relacionadas à imunidade adaptativa no vitiligo. Os melanócitos afetados pelo estresse oxidativo (EO) desencadeiam a ativação da imunidade inata através da secreção de exossomos, que contêm padrões moleculares associados a danos (DAMPs), especialmente a proteína de choque térmico 70 (HSP70). A HSP70 estimula a secreção de IFN α pelas células dendríticas na fase inicial da progressão da doença, o que induz a produção das quimiocinas CXCL9 e CXCL10 pelos queratinócitos e o recrutamento de linfócitos T que expressam o receptor de quimiocina CXCR3. CXCL10 tem ação efetora, enquanto CXCL9 atua no recrutamento de linfócitos T CD8+ autorreativas. As células T efetoras CD8+ são responsáveis pela destruição dos melanócitos, a partir da produção de interferon gama (IFN γ) ocorre a liberação de granzimas e perforinas que levam o melanócito à apoptose, facilitada pela disfunção das células T reguladoras (Treg). As células T CD8+ de memória residentes no tecido (TRM) se desenvolvem após o início da resposta imune mediada por linfócitos T e estão implicadas na manutenção da doença, sendo retidas no tecido devido à transapresentação de IL-15 pelos queratinócitos.

1.2 DIAGNÓSTICO DO VITILIGO

Para o diagnóstico do vitiligo é clínico, a maior partes dos casos não apresentam sintomas, apenas a aparição de sinais clínicos caracterizados por manchas brancas na pele, que é a manifestação patognomônica da doença. Na biópsia, observa-se ausência de melanócitos nas áreas afetadas pelo vitiligo, apenas as bordas das lesões apresentam melanócitos (BVS, 2023). O diagnóstico por meio de lâmpada de Wood é muito efetivo em paciente cuja pele é muito branca, pois para que as lesões do vitiligo sejam notadas há maior dificuldade, mas também há uso para localizar novas lesões por todo o corpo, a luz de Wood é composta por uma luz violeta e ultravioleta na faixa de 375 nm, quando a luz incide sobre as lesões dá um aspecto as lesões de branco giz, evidenciando os locais afetados

(Figura 8). Após o diagnóstico confirmatório para vitiligo feito por um dermatologista, é sugerido que seja realizado um hemograma com busca de de outras doenças autoimunes e também se há ligação com diabetes e doenças tireoidianas. Em seguida do diagnóstico, o médico classifica qual o tipo de vitiligo o paciente é portador, assim, direcionando para o tratamento mais adequado (BVS, 2023).

Figura 8- Vitiligo em luz ambiente, B e C uso de lâmpadas diferentes de luz de Wood



Fonte: Ludmann, P. (2023)

1.3 TRATAMENTOS PARA O VITILIGO

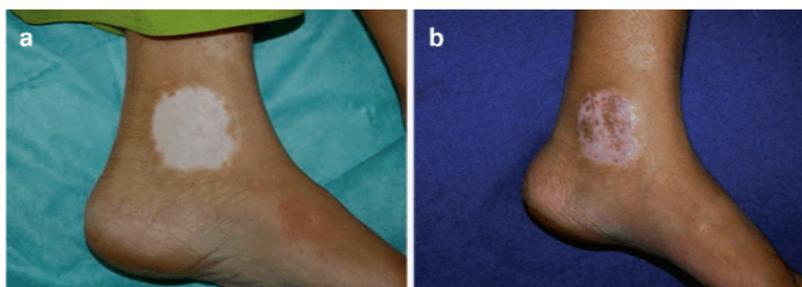
Os tratamentos para essa doença visam impedir a progressão das lesões e estimular a repigmentação dos locais afetados. As formas de tratamentos são distintas, dentre elas terapias com corticosteroides orais e tópicos, tratamento cirúrgico, inibidores de calcineurina e tratamento com fototerapia (Karagaiah *et al.*, 2022). Ainda, em relação às possibilidades de tratamento, a glutathione é um antioxidante produzido a partir da glutamina que é um aminoácido, se mostrou benéfica em estudos *in vitro* na redução da apoptose de melanócitos (JIANG *et al.*, 2018). Um dos tratamentos realizados para o vitiligo, a fototerapia, aumenta a glutathione peroxidase, sendo assim, é possível equilibrar o estado redox do indivíduo e fazer com que as lesões regredem ou parem de avançar (Karsli *et al.*, 2014).

O tratamento com os corticosteroides de uso tópico são limitados, apenas quando as lesões não são extensas e deve-se realizar rotatividade do tratamento, pois o mesmo pode gerar diversos efeitos colaterais quando usados por longo período de tempo. Para melhores resultados usa-se a monoterapia juntamente com

a fototerapia (Felsten *et al.*, 2011). Por outro lado, os corticosteroides orais tem como principal função impedir o aparecimento de novas lesões e função secundária é a repigmentação, a terapia é estabelecida em minipulsos, quando o medicamento é administrado por alguns dias da semana e seguindo esse sistema por alguns meses, dessa forma, pode-se obter a repigmentação das lesões e não trazendo efeitos colaterais ao paciente (Radakovich-fijan *et al.*, 2001).

O tratamento cirúrgico somente é indicado quando as lesões estão estáveis e o paciente não responde a nenhuma outra terapia, esse método leva em consideração o local afetado (áreas pequenas) e a dificuldade de repigmentação espontânea. Esse tratamento consiste na enxertia de pele não afetada pelo vitiligo no local lesionado (Figura 9) (Rodrigues *et al.*, 2017).

Figura 9- Resultado antes (a) e depois (b) do tratamento cirúrgico para vitiligo



Fonte: Pradhan, S.; Gupta, S. (2017)

Outro fármaco que tem mostrado potencial são os inibidores de calcineurina como tacrolimo e pimecrolimo, mas também é uma proteína citoplasmática que está presente nas células dendríticas e nos linfócitos, a sua ativação é dependente de cálcio e de imunofilinas, dessa forma, os inibidores de calcineurina atuam diminuindo a ativação dos linfócitos de forma que não comprometa o sistema imune do indivíduo (Castro, 2006). Esses inibidores de calcineurina são usados de forma *off-label* pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para tratar o vitiligo, atuam de forma moduladora nos linfócitos T CD8+ e CD4+, e assim os linfócitos citotóxicos não destróem as células que são reconhecidas como antígenos (Chang *et al.*, 2020).

Portanto, em relação aos outros tratamentos, a fototerapia é um recurso muito útil para o tratamento do vitiligo, podendo ser utilizada em conjunto com outras terapias, com isso, o resultado se torna mais satisfatório (Bleuel *et al.*, 2018). Esse tratamento possui distintos mecanismos para que a pele repigmente, sendo eles, a migração de dos melanócitos que estão localizados no folículo piloso ou fazer com que seja transferido/formados melanossomas para os queratinócitos (Bleuel *et al.*, 2018). Para que sejam alcançados resultados positivos, essa terapia consiste em exposições semanais de fototerapia de banda estreita UVB (NB UVB) de 311-313 nm, durante pelo menos um ano (Antelo, 2020).

Antes da descoberta da NB-UVB, o tratamento era realizado somente com UVA, sendo ele mais conhecido como PUVA (psoraleno + RUV+A), porém essa terapia requer inúmeras sessões, podendo ser fototóxico e ocasionando diversos efeitos colaterais, como náusea, o psoraleno é um fotossensibilizante que é ingerido via oral ou aplicado na pele antes da sessão de fototerapia (Antelo, 2020). O tratamento com NB-UVB se mostra tão eficaz quanto o PUVA, sendo mais seguro. As indicações de fototerapia para o tratamento do vitiligo quando se trata de vitiligo não segmentar estável ou instável, quando não responde a outros tratamentos e vitiligo segmentar de início recente. As áreas que mais respondem ao tratamento são a face, tronco e extremidades, isso é observado devido ao maior número de folículos pilosos existentes em cada região citada anteriormente (Antelo, 2020).

Além da fototerapia com NB-UVB (Figura 10), é utilizada a terapia com *Excimer laser* (ExLs), tendo comprimento de onda de 308 nm, é utilizado por conseguir acessar áreas menores e de difícil acesso, mas somente é utilizada quando as áreas afetadas são pequenas ou não se localizam em diversas regiões. Tem funcionamento semelhante ao NB-UVB, porém seu custo é mais elevado. (NICOLAIDOU *et al.*, 2009). A lâmpada de excímero é uma luz excimer monocromática (ExLp), possui o mesmo comprimento de onda do ExLs e a diferença é que pode ser utilizada para tratar lesões maiores e seu custo é mais baixo também (Park, *et al.*, 2012).

Figura 10- Fototerapia NB-UVB em cabine



Fonte: Clinderm Centro Dermatológico, 2020

2 JUSTIFICATIVA

O vitiligo é uma doença autoimune que acomete os melanócitos da pele e possui uma prevalência significativa no mundo. Possui diferentes manifestações clínicas, podendo ser caracterizada em vitiligo segmentar, não segmentar e misto. Esta doença pode fazer com que o indivíduo se isole na sociedade pelos julgamentos que sofre por ter uma aparência diferente do padrão, desta forma o apoio psicológico para enfrentar e contornar essa situação é muito importante. O estresse é um fator desencadeante para esta doença. O objetivo do tratamento psicológico é manter uma estabilidade emocional para que a doença alcance a estabilidade, amenizando os gatilhos e não progrida ao longo do tempo. Nesse sentido, o diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para que tenha-se o controle sobre o avanço e até mesmo a regressão das lesões que surgiram no indivíduo. A fototerapia se mostra muito eficaz, ela consiste na exposição total ou apenas do local afetado pelas lesões à radiação ultravioleta, sendo ela UVA ou UVB, há também a possibilidade de tratamento com excimer, como luz monocromática ou lâmpada, possibilitando tratar de forma focalizada onde a região do corpo foi afetada, sendo assim, não ocorre a exposição do corpo por inteiro à radiação, visto que a radiação sem proteção solar é danosa à pele. O tratamento com fototerapia pode ser realizado juntamente com o uso de outras substâncias.

A fototerapia se mostra mais eficaz quando o vitiligo não está ativo, para tratamentos localizados apenas 10% da região corporal total deve estar afetada pelo vitiligo, e também é usado para regiões de difícil acesso, como vitiligo mucoso, orelhas, entre outros. O comprimento de onda do excimer é próximo ao do NB-UVB, surtindo efeitos terapêuticos muito semelhantes. Como por exemplo, o tratamento com UVA é mais eficaz quando usa-se psoraleno, e a taxa de resposta é muito mais significativa, já o tratamento com UVB de banda estreita, não tem a necessidade de substâncias para que o tratamento mostre uma maior eficiência. Diante dos inúmeros estudos publicados sobre o tema, e da variedade de ferramentas utilizadas na fototerapia, e dos benefícios associados a esses tratamentos, torna-se importante a contextualização sobre o tema para maior compreensão dos profissionais de saúde para tomada de decisão na prática clínica, assim como da revisão de suas aplicações, eficácia e riscos.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi contextualizar as aplicações da fototerapia para o vitiligo.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as aplicações da fototerapia nos casos de vitiligo;
- Diferenciar o uso de radiação UVA e UVB;
- Descrever em quais casos são indicados o tratamento com fototerapia.

3 METODOLOGIA

Este estudo tratou-se de uma revisão narrativa da literatura. A pergunta científica elaborada foi “Qual é a eficácia e segurança dos tratamentos de fototerapia para o vitiligo?” Nessa revisão, foram incluídos estudos originais e secundários recuperados nas base de dados eletrônica do PubMed (NIH dos EUA, Medline) e foi utilizado os termos (“Vitiligo”[Mesh] e os filtros: Meta-Analysis, Systematic Review), a busca foi realizada em 13 de março de 2024. Não aplicou-se limitação de idioma e foram recuperados estudos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023) envolvendo fototerapia. A seleção dos estudos foi realizada por critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos estudos originais e secundários sobre fototerapia, apenas em seres humanos, em inglês e português. Sendo excluídos os estudos que não enfatizavam a fototerapia como principal método e aqueles que não estudaram a fototerapia em pessoas com vitiligo. Os resultados coletados foram expressos em uma tabela padronizada do Excel contendo as variáveis: tipo de estudo, referência (autor, ano e país), objetivo do estudo, população estudada, intervenção e esquema, tempo de seguimento, parâmetros avaliados, resultados de eficácia e segurança, conclusão e limitações do estudo. Os resultados foram descritos de forma narrativa contextualizando os tipos de fototerapia e alvo da aplicação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

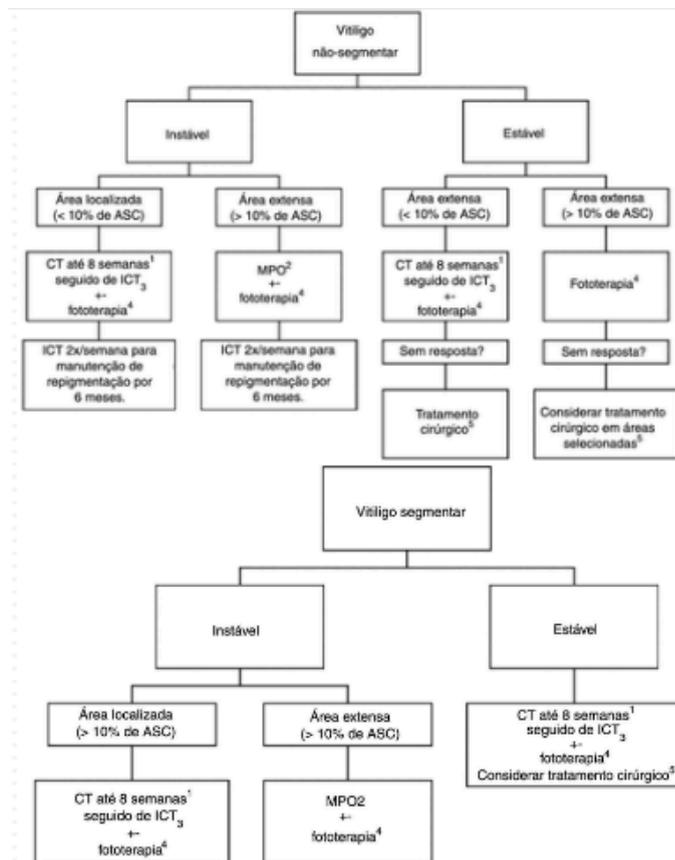
Ao todo foram encontrados 148 artigos no Pubmed, sendo selecionados 17 artigos por dois revisores a partir da leitura do título e resumo, após leitura do texto completo, foram utilizados 13 estudos para essa revisão (Ashraf *et al.*, 2022; Bae *et al.*, 2017; Chang, Lin e Tsai, 2020; Chiu, Perng e Ma, 2018; Kim HJ *et al.*, 2018; Kim WI *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2017; Lommerts *et al.*, 2018; Lopes *et al.*, 2015; Post *et al.*, 2022; Sun *et al.*, 2015; Wu, Chou e Chang, 2022; Xiao *et al.*, 2014). Foram excluídos os estudos que trouxeram combinação de fármacos, outras estratégias que não fototerapia, como por exemplo uso de corticoides.

Os resultados deste trabalho foram divididos em sessões: aplicações da fototerapia e indicações, comparações de terapia UVA e UVB, e riscos da fototerapia.

5.1 Aplicações da fototerapia e indicações

A fototerapia tem trazido inúmeros benefícios quando utilizada para tratar o vitiligo, porém não é indicada para todos os tipos de vitiligo, a área corporal afetada não deve ser >10% para vitiligo estável e para vitiligo instável >10%, vitiligo acrofacial tem maior taxa de resposta quando comparada com as demais regiões corporais. Todos os casos, tendo em vista a área afetada, a classificação do vitiligo, entre outros (Mysore e Shashikumar, 2016) (Figura 11). A fototerapia mais conhecida é a convencional, como NB-UVB, PUVA, UVA. Mas houve o surgimento da fototerapia direcionada, que consiste em tratar pequena áreas afetadas com excimer laser, ou luz pulsada intensa e luzes ultravioletas em sistemas portáteis. O benefício da exposição a essas luzes é que apenas a região despigmentada é exposta, não tendo que expor áreas que não são acometidas pelo vitiligo (Mysore e Shashikumar, 2016).

Figura 11 - Fluxograma de tratamento



Fonte: Anais brasileiros de dermatologia. Legenda: ASC, área de superfície corporal; CT, corticoide tópico; ICT, inibidor de calcineurina tópico (Tactolimus ou Pimecrolimus); MPO, Minipulso de corticoide oral.

O objetivo da fototerapia visa tanto a estabilização da despigmentação quanto a repigmentação da pele (Bento-Lopes *et al.* 2023, Birlea, Goldstein e Norris, 2017; Yardman-Frank e Fisher, 2020). A fototerapia direcionada traz vantagens e desvantagens, sendo suas vantagens, a exposição apenas da região afetada, dessa forma há a diminuição de efeitos colaterais do tratamento, menor tempo de exposição ao tratamento, visto que pode se usar mais energia localizada para tratar (Mysore e Shashikumar, 2016). O maquinário utilizado para realizar o tratamento é menor e mais adaptável às áreas do corpo que serão tratadas e o menor espaço que ocupam, fácil transporte (Mysore e Shashikumar, 2016).

Por outro lado, as desvantagens são o alto custo dos equipamentos, sendo assim, não é recomendado para tratar áreas extensas afetadas pela despigmentação, ou seja, caso as lesões corporais afetam mais que 10% da área corporal o tratamento com luz direcionada não é recomendado (Mysore e Shashikumar, 2016).

Em relação ao mecanismo, a fototerapia age nas células imunológicas, como o estímulo de linfócitos T CD8+ e T reg (regulatórios), e sobre queratinócitos, melanócitos e fibroblastos (Birlea, Goldstein e Norris, 2017; Yardman-Frank e Fisher, 2020). O estudo de Lin *et al.* (2022) relatou que o uso de NB-UVB levou à diminuição das frequências de linfócitos T CD4+ e CD8+ de memória circulantes e central, sugerindo um potencial efeito imunossupressor. Isso porque regula negativamente as quimiocinas CXCL9 e CXCL10, as quais desempenham um papel crucial no direcionamento dos linfócitos T de memória contra os melanócitos (Giri, Mistry e Dwivedi, 2022; Hegab e Attia, 2015). A CXCL10 estimula a diferenciação de células T efetoras, enquanto a CXCL9 atua no recrutamento de linfócitos T CD8+ autorreativos. As células T CD8+ de memória residentes no tecido estão implicadas na manutenção da doença (Marchioro *et al.*, 2022). Portanto, a fototerapia possui potencial sobre as células imunológicas relacionadas às lesões em melanócitos.

No vitiligo não segmentar ativo, os pacientes exibiram níveis mais elevados de T regs CD4(+) CD25(high) circulantes e T regs Foxp3(+) em comparação com controles saudáveis. Os estudos sobre T regs no vitiligo relatam resultados variáveis, sugere-se que a ação dessas células na regulação da imunidade se dá especialmente em relação às células circulantes versus células residentes na pele (Giri, Mistry e Dwivedi, 2022; Hegab e Attia, 2015). Uma redução significativa das

citocinas IL-17 e IL-22 (citocinas inflamatórias que estimulam resposta por linfócitos T *helper* 17, Th17) e um aumento na expressão tecidual do fator transcricional FoxP3 (principal proteína transcricional de linfócito T reg) foram alcançados com a terapia NB-UVB no vitiligo, sugerindo um papel potencial na restauração do equilíbrio Th17/T regs para melhoria terapêutica (Hegazy *et al.*, 2014).

O estudo de Bae *et al.*, (2017) estimou a resposta do vitiligo à fototerapia incluindo 35 estudos primários para RS e 29 para MA, totalizando uma população estudada de 1428 (Tabela 1). Os resultados mostraram que a fototerapia com NB-UVB apresentou resposta leve de repigmentação acima de 60% nas lesões, e após 3 meses de terapia os resultados se mostraram ainda mais satisfatórios, tendo repigmentação acima de 70% nas lesões. Em contrapartida, PUVA não apresentou resultados tão bons quanto NB-UVB, a resposta leve ao tratamento com PUVA foi de 50% de repigmentação das lesões e após 4 meses de tratamento a repigmentação alcançou apenas 60% (Bae *et al.*, 2017).

O objetivo do estudo de Lommerts *et al.* (2018) foi avaliar se após o transplante de melanócitos a fototerapia melhora os resultados de repigmentação, para isso foram incluídos RS com 39 estudos clínicos, contendo uma população de 1624 (Tabela 1).

Tabela 1- Resumo das características dos estudos sobre eficácia de fototerapia para vitiligo. Aplicações e indicações da fototerapia (item 5.1. deste capítulo)

Referência/ país Periódico	Desenho do estudo e quantidade de artigos incluídos na revisão	Objetivo do estudo	Populaçã o estudada (n)	Intervenção	Tempo de seguimento	Parâmetros avaliados
Bae <i>et al.</i> , 2017/Coreia JAMA	RS com MA (35 estudos primários na RS e 29 para MA)	Estimar a resposta do tratamento do vitiligo com fototerapia.	1428	29 estudos incluíram 1201 pacientes submetidos à fototerapia UVB de banda estreita (NB-UVB) e 9 incluíram 227 pacientes submetidos à fototerapia com psoraleno-UVA.	3 meses 6 meses 12 meses	Taxa de resposta ao tratamento avaliado por repigmentaç ão (>75% acentuada, > 50% moderada, >25% leve).

continuação

						conclusão
Lommerts <i>et al.</i> , 2018/Amsterdam JEADV	RS com 39 estudos clínicos	Identificar se a fototerapia melhora os resultados do transplante de melanócitos no vitiligo.	1624	39 estudos incluindo 1624 pacientes, sendo o número de estudos NB-UVB (n=9), PUVA (n=19), UVA (n=1), MEL (n=4) e exposição solar ativa (n=9).	NR	Taxa média de repigmentação

RS: revisão sistemática; MA: metanálise; NR: não reportado.

Para Lommerts *et al.* (2018) foi possível observar que a melhor taxa de repigmentação após o transplante de melanócitos foi alcançada com NB-UVB, alcançando 65% de repigmentação com enxerto de bolha de sucção, enquanto com PUVA foi de menos de 75% de repigmentação com enxerto de bolha de sucção. Além disso, NB-UVB apresentou 100% de repigmentação em 60% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos cultivados em combinação com NB-UVB, enquanto PUVA com 100% de repigmentação em apenas 50% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos cultivados em combinação com PUVA (Tabela 2).

Tabela 2- Resumo dos principais resultados dos estudos sobre Aplicações e indicações da fototerapia (item 5.1. deste capítulo)

Referência, país	Resultados	continuação
Bae <i>et al.</i> , 2017/ Coreia	NB-UVB: pelo menos resposta leve ocorreu em 62,1% (IC 95%, 46,9%-77,3%) de 130 pacientes em 3 estudos em 3 meses, 74,2% (IC 95%, 68,5%-79,8%) de 232 pacientes em 11 estudos em 6 meses, e 75,0% (IC 95%, 60,9%-89,2%) de 512 pacientes em 8 estudos em 12 meses. Fototerapia com PUVA, uma resposta pelo menos leve ocorreu em 51,4% (IC 95%, 28,1%-74,7%) de 103 pacientes em 4 estudos aos 6 meses e 61,6% (IC 95%, 20,2%-100%) de 72 pacientes em 3 estudos aos 12 meses. Nas análises dos subgrupos, respostas marcantes foram obtidas na face e pescoço em 44,2% (IC 95%, 24,2%-64,2%), no tronco em 26,1% (IC 95%, 8,7%-43,5%), nas extremidades em 17,3% (IC 95%, 8,2%-26,5%) e em nenhum após pelo menos 6 meses de fototerapia com NB-UVB.	A fototerapia de longa duração deve ser encorajada para aumentar a resposta ao tratamento no vitiligo. A maior resposta é esperada no rosto e pescoço.

		conclusão
Lommerts <i>et al.</i> , 2018/ Amsterdam	Foi identificado em 17 estudos avaliando a repigmentação após transplante de melanócitos em combinação com PUVA. Em 3 estudos, foi encontrada repigmentação >75% em 44-69% dos pacientes tratados com punção, em 0-80% dos pacientes tratados com enxerto de bolha de sucção e em 83% dos pacientes tratados com enxerto de espessura parcial combinado com PUVA. Em 5 estudos, 100% de repigmentação foi encontrada em 25-99% dos pacientes tratados com enxerto de bolha de sucção, em 66%-100% dos pacientes tratados com punção e em 50% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos cultivados combinado com PUVA. Em 6 estudos, foi encontrada repigmentação >90% em 23%, 39%, 65%, 72%, 80% e 100% dos pacientes tratados. 5 estudos que examinaram o NB-UVB. 1 estudo encontrou uma repigmentação média de 65,3% após enxerto de bolha de sucção combinado com NB-UVB e aplicação de khelline. Em um estudo de caso, 100% de repigmentação foi encontrada em 60% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos cultivados e NB-UVB. No estudo de caso de Majid <i>et al.</i> , >90% de repigmentação foi encontrada em 83% dos pacientes tratados com enxerto de espessura dividida e subsequente NB-UVB. 1 estudo abordou a repigmentação após transplante de melanócitos e UVA. Nesta série de casos, foi encontrada repigmentação >80% em 38,9% de todas as lesões tratadas com punção e UVA. 9 estudos avaliaram a repigmentação após transplante de melanócitos com a luz solar, realizados em locais ensolarados e 1 em não ensolarado, 6 estudos encontraram repigmentação >75% em 0-93% dos pacientes e em 45-100% das lesões tratadas com transplante autólogo de melanócitos não cultivados e em 85% dos pacientes tratados com enxerto de bolha de sucção combinado com exposição solar. Olsson <i>et al.</i> encontraram 100% de repigmentação em 49% das lesões após enxerto de espessura dividida seguida de exposição solar. Cinco estudos encontraram >90% de repigmentação em 29-79% das lesões e em 44-89% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos não cultivados, em 52% dos pacientes tratados com transplante autólogo de melanócitos cultivados e em 27% dos pacientes tratados com enxerto de bolha de sucção combinado, tudo combinado com exposição solar.	Os resultados desta revisão sugerem que a fototerapia melhora o resultado do transplante de melanócitos no vitiligo. Recomendamos NB-UVB como fototerapia padrão após transplante de melanócitos

IC: intervalo de confiança

5.2 Comparação de terapias UVA e UVB

Nove estudos foram incluídos neste item, destes cinco eram RS com MA de estudos de ensaio clínico controlado (ECR) (Chang, Lin e Tsai 2020; Chiu, Perng e Ma 2018; Kim HJ *et al.*, 2018; Kim WI *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2017), três RS de ECRs controlados (Ashraf *et al.*, 2022; Lopes *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2015, e um estudo de RS com MA de estudos de coorte (Xiao *et al.*, 2014) (Tabela 3). A fototerapia utilizando NB-UVB foi comparada quando usada como monoterapia e em combinação com outras terapias como, PUVA, UVA, excimer, laser fracionado de CO₂ (Chang, Lin e Tsai, 2020; Chiu, Perng e Ma, 2018; Kim HJ *et al.*, 2018; Kim WI *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2014) (Tabela 3).

Tabela 3- Características gerais dos estudos de comparação da fototerapia e outras de aplicação tópica (item 5.2. deste capítulo)

continuação						
Referência/ país Periódico	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Popula ção estuda da (n)	Intervenção	Tempo de seguiment o	Parâmetros avaliados
Ashraf <i>et al.</i> , 2022/Reino Unido	RS de 3 ECR controlado	Avaliar a eficácia e segurança da fototerapia domiciliar para o tratamento do vitiligo em comparação com nenhum tratamento, tratamentos sem fototerapia e fototerapia baseada em instituição.	195	2 ensaios comparam fototerapia domiciliar e institucional e 1 estudo comparou fototerapia domiciliar com placebo	total de 20 semanas, sendo observados os resultados na semanas 4, 8, 12 e 20	Repigmentação leve <50%, boa >50% ou excelente >75%
Chang, Lin e Tsai, 2020/ Taiwan	RS e MA com 6 ECR	Avaliação da eficácia do laser de CO ₂ fracionado como tratamento combinado à fototerapia UVB na repigmentação do vitiligo.	140, sendo 55 homen s e 85 mulher es	Um grupo controle dito como fototerapia UVB isolada e grupo intervenção dito como terapia fracionada CO ₂ e terapia a laser e UVB.	Variando de uma semana a 5 meses	Taxa de resposta de repigmentação (> que 50% e 75%) em comparação com fototerapia UVB e combinação de fototerapia e laser de CO ₂
Chiu, Perng e Ma, 2018/ Taiwan Lasers na ciência médica	RS e MA com 6 estudos	Avaliar a segurança e eficácia do laser fracionado de dióxido de carbono como terapia combinada aos tratamentos convencionais em pacientes com vitiligo não segmentar estável.	184	6 estudos com 184 participantes desde crianças a adultos, tendo um braço tratado com laser fracionado de CO ₂ e outro braço tratado com combinações de tratamentos, podendo ser obtido >50% ou mais, >75% ou mais e <25% ou menos de repigmentação. Grupo controle sendo 82 participantes apenas tratados com NB-UVB e 102 participantes em combinação de terapias.	Variação de 5 semanas a 6 meses	Taxa de resposta designada <25% falha, >50% bem sucedido e >75% excelente.

continuação

Kim HJ <i>et al.</i> , 2018/Coreia Acta dermato venereológica	RS e MA com 6 estudos, sendo 5 ECR	Uso do laser fracionado de dióxido de carbono (CO ₂) como complemento ao tratamento convencional tem sido relatado como eficaz, mas não há consenso sobre seu uso.	85	6 estudos com 85 participantes, Tratamento com laser de CO ₂ fracionado. O tratamento convencional incluiu agentes tópicos (esteróide tópico, ácido salicílico tópico), UVB (NB-UVB, UVB de banda larga direcionada), exposição solar e transplante capilar autólogo em diversas combinações.	Tratamento com laser fracionado CO ₂ variou de 1 a 10 semanas com intervalo de 1 semana a 2 meses e tratamento com NB-UVB de 2 meses e meio a 5 meses.	Sucesso do tratamento definido como 50% ou mais de repigmentação de cada mancha ou falha do tratamento definido como 25% ou menos de repigmentação de cada mancha.
Kim WI <i>et al.</i> , 2021/Coreia do Sul Laser nas ciência médica	RS e MA com 4 ECR	Confirmar a segurança e eficácia do laser de CO ₂ fracionado combinado com NB-UVB em comparação com a monoterapia com NB-UVB em pacientes com vitiligo não segmentar estável.	123 casos no grupo controle e 123 casos no grupo experimental	4 ECR incluindo grupo controle e grupo experimental, sendo eles monoterapia NB-UVB e laser de CO ₂ com NB-UVB, respectivamente	Sessões variam de 2 a 3 vezes/semana com laser de CO ₂ e logo após inicia a monoterapia com NB-UVB, quando realizado 3 vezes/semana as sessões de monoterapia são realizadas depois	50% é indicado como melhora clínica, >75% resposta excelente e <25% indicado como falha de tratamento
Li <i>et al.</i> , 2017/China Livro fotodermatologia, fotoimunologia e fotomedicina	RS e MA com 7 estudos de ECR controlados	Explorar se uma combinação de NB-UVB e agentes tópicos seria superior ao NB-UVB sozinho no tratamento do vitiligo.	240 participantes antes (413 lesões)	193 lesões foram incluídas no grupo de terapia combinada e 220 lesões incluídas no grupo de monoterapia com NB-UVB. 4 estudos com inibidor de calcineurina, 3 com análogo da vitamina D3, 4 deles foram ensaios intra-pacientes e 3 ensaios paralelos	O tempo de tratamento com NB-UVB foi de 6 meses	Resposta de significância clínica é dada como maior que 50% ou 75% em cada lesão de paciente com vitiligo após o tratamento.

						conclusão
Lopes <i>et al.</i> , 2015/Brasil Jornal Americano de Dermatologia Clínica	RS com 6 estudos ECR controlados	Comparar a eficácia e os reações adversas da lâmpada excimer monocromática versus excimer laser e NB-UVB no tratamento do vitiligo.	411	6 estudos incluindo 411 pacientes e 764 lesões. 5 estudos realizaram comparação intrapaciente, e analisaram um grupo tratado com lâmpada excimer monocromática e outro com NB-UVB	NR	Taxa de resposta ao tratamento avaliado por repigmentação (>75% acentuada, >50% moderada).
Sun <i>et al.</i> , 2015/China Revista de tratamento dermatológico	RS com 7 estudos de ECR controlados	Avaliar a eficácia e segurança do excimer laser 308 nm no tratamento do vitiligo.	390	7 estudos contendo 390 pacientes, onde dois revisores selecionaram ensaios randomizados que contivessem excimer laser, excimer, quasimoleculas/XeCl e vitiligo	NR	Taxa de resposta avaliada em 100%, menor igual a 75% e menor igual a 50%
Xiao <i>et al.</i> , 2014/China Revista de tratamento dermatológico	RS com 7 ECR	Avaliar o efeito e a segurança do NB-UVB para vitiligo usando uma abordagem baseada em evidências	232	7 ensaios randomizados com 232 participantes, sendo dois estudos comparando NB-UVB com controle UVA, dois estudos comparando NB-UVB com controle PUVA, três estudos comparando NB-UVB com controle excimer light/laser	Tempos incluídos nos estudos variam de 6 semanas a 9 meses	Taxa de resposta mostra se há repigmentação ou em comparação a NB-UVB com UVA, NB-UVB com PUVA e NB-UVB com excimer light/laser

As RS reuniram no mínimo três estudos e no máximo sete estudos. O mínimo de pacientes investigados foi 85 e o máximo 411 (Tabela 3). A maioria dos estudos investigaram a taxa de repigmentação (>50% e/ou 75%) média, tendo como 25% falha de tratamento, 50% boa resposta e 75% resposta excelente. A variação de tempo mínimo de tratamento foi de 1-2 semanas e o máximo de 9 meses (Tabela 3).

Um estudo avaliou a eficácia e segurança do tratamento para vitiligo em domicílio, nenhum tratamento e tratamento em uma instituição (Ashraf *et al.*, 2022).

Quatro estudos citaram laser de CO₂ em combinação com outras fototerapias. (Chang, Lin e Tsai, 2020; Chiu, Perng e Ma, 2018; Kim HJ *et al.*, 2018; Kim WI *et al.*, 2021). Dois estudos compararam a eficácia e segurança do uso de excimer laser com o uso com NB-UVB (Lopes *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2015) Um estudo comparou o uso de NB-UVB com UVA, com PUVA e excimer laser (Xiao *et al.*, 2014) (Tabela 3).

O estudo de Ashraf *et al.* (2022) mostrou que não há diferença significativa entre terapias hospitalares, em domicílio e nenhum tratamento, porém o tratamento hospitalar conta com assistência profissional, mas nem toda a população tem acesso aos hospitais, por inúmeros motivos (Tabela 4). Sendo assim, a terapia domiciliar é uma saída para tratar quem não tem acesso ao hospital, entretanto não é muito recomendada por não ser assistida e não ter muitos estudos sobre esta modalidade (Ashraf *et al.* 2022).

Para Chiu, Perng e Ma (2018), os resultados de boa e excelente repigmentação foram satisfatórios quando utilizado NB-UVB combinados com laser de CO₂ (Tabela 4). Kim HJ *et al.*(2018) observaram que as taxas de repigmentação da combinação de terapias (NB-UVB e UVB combinados CO₂) com foi maior quando comparada com a monoterapia convencional (Tabela 4). Kim WI *et al.* (2021) mostraram que a terapia combinada (NB-UVB combinados com laser de CO₂) melhorou significativamente o vitiligo acral e não acral quando comparado com a monoterapia com NB-UVB (Tabela 4). Para esses autores, o laser de CO₂ juntamente com fototerapia convencional mostrou resultados mais expressivos na repigmentação das lesões, sendo assim considerado uma terapia adjuvante para tratar o vitiligo. Por outro lado, Chang, Lin e Tsai (2020) não observaram benefícios expressivos quando foi comparada a fototerapia apenas com UVB e a terapia de laser fracionado de CO₂ combinado com UVB (Tabela 4).

Tabela 4- Resultados dos estudos incluídos sobre comparações da fototerapia e outras de aplicação tópica (item 5.2. deste capítulo)

continuação

Referência, país	Resultados	Conclusão
---------------------	------------	-----------

Ashraf <i>et al.</i> , 2022/ Reino Unido	Repigmentação significativa foi relatada em ambos os grupos; cerca de metade dos pacientes apresentou repigmentação de 51% a 75%, e a outra metade dos pacientes em ambos os grupos apresentou repigmentação de 76% a 100%. Não houve diferença significativa entre os grupos. A taxa efetiva e a taxa marcadamente efetiva do grupo de TP domiciliar foram de 92,3% e 44,2%, respectivamente, em comparação com 87,5% e 50,0%, respectivamente, para o grupo de TP hospitalar. Não houve diferença entre grupos .	A fototerapia domiciliar não pode ser recomendada rotineiramente na prática clínica, pois os dados atuais são insuficientes para tirar conclusões sobre a eficácia e segurança. Faltam resultados a longo prazo sobre a manutenção da repigmentação. A fototerapia domiciliar pode ter um lugar no tratamento do vitiligo devido à sua conveniência, principalmente para aqueles que não desejam ou não podem comparecer regularmente ao hospital. Pode permitir que pacientes que vivem em áreas remotas tenham acesso ao tratamento. Portanto, a eficácia e a segurança da fototerapia domiciliar devem ser mais exploradas em ECRs de boa qualidade e em larga escala.
Chang, Lin e Tsai, 2020/ Taiwan	Os resultados foram avaliados através de fotografias digitais feitas por dois dermatologistas, os resultados >50% e >75% nos dois subgrupos não foram significativamente maiores do que naquelas com fototerapia isolada. Há apenas uma tendência não significativa para a terapia laser CO ₂ fracionado e fototerapia UVB.	O tratamento com fototerapia UVB isolada e laser CO ₂ combinado com UVB não mostra benefícios adicionais do laser de CO ₂ .
Chiu, Perng e Ma, 2018/ Taiwan	A taxa de risco geral agrupada de tratamento bem-sucedido (repigmentação ≥ 50%) para adesivos ou pacientes recebendo terapia combinada foi de 2,26 (IC 95% 1,23–5,94), a de resultado excelente (repigmentação ≥ 75%) foi de 2,80 (95% IC 1,29–6,07), enquanto o grupo com falha no tratamento (repigmentação < 25%) foi de 0,57 (IC 95% 0,43–0,75)	A meta-análise revelou que o uso de CO ₂ fracionado em combinação com tratamentos convencionais é eficiente e seguro, bem como pode ser considerado como opção terapêutica adjuvante para pacientes adultos com vitiligo refrativo não segmentar
Kim HJ <i>et al.</i> , 2018/ Coreia	4 ECR obtiveram taxa maior ou igual a 50% de repigmentação Para aqueles com vitiligo refratário, a adição de laser de CO ₂ fracionado às modalidades de tratamento de rotina foi superior ao tratamento convencional sozinho em termos de repigmentação > 50% (taxa de risco (RR) 4,90, intervalo de confiança de 95% (IC 95%), 1,15 – 20,93; p=0,03), pontuação de melhora do médico (diferença média (DM) 0,81, IC 95% 0,33–1,29; p<0,001), repigmentação <25% (RR 0,64, IC 95% 0,49–0,85; p=0,002).) e satisfação do paciente (MD 1,61, IC 95% 0,73–2,49; p<0,001). Os efeitos colaterais foram menores.	Esta revisão sistemática e metanálise fornece evidências que sustentam que o laser de CO ₂ fracionado é uma modalidade de tratamento valiosa para pacientes com vitiligo, especialmente para aqueles com vitiligo refratário. Outros ECRs em grande escala são necessários para identificar a fluência ideal e o cronograma de tratamento (ou seja, duração do tratamento, intervalo de tratamento, co-tratamentos) do laser fracionado. Considerando as dificuldades na repigmentação completa do vitiligo, o laser de CO ₂ fracionado seria mais promissor quando combinado com a terapia convencional.
Kim WI <i>et al.</i> , 2021/ Coreia do Sul	123 casos no grupo experimental e 123 casos no grupo controle foram incluídos nas metanálises de ≥ 75%, ≥ 50 e < 25% de melhora na repigmentação. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle para a melhoria da repigmentação ≥ 75%. Na melhora da repigmentação ≥ 50% não indicando diferença estatística. < 25%, como houve heterogeneidade, utilizou-se o modelo de efeito aleatório. Não foi observada diferença estatística entre os dois grupos. Monoterapia NB-UVB (≥ 75% de repigmentação, RR 4,60, 95% IC95% 1,19- 17,74; ≥ 50% de repigmentação, RR 2,24, IC95% 0,45–11,17; < 25% repigmentação, RR 0,81, IC95% 0,60–1,08). O laser de CO ₂ fracionado mais NB-UVB melhorou significativamente o vitiligo acral e não acral em comparação com a monoterapia (diferença média padrão (SMD) 1,24, IC95% 0,66–1,82; SMD 1,14, IC 95% 0,67–1,60. Esta MA sugeriu que o laser de CO ₂ fracionado+ NB-UVB pode ser mais eficaz no tratamento do vitiligo não segmentar do que a monoterapia com NB-UVB.	Este estudo sugeriu que o laser de CO ₂ fracionado combinado com NB-UVB pode ser mais eficaz no tratamento do vitiligo não segmentar do que a monoterapia com NB-UVB. Este estudo também revelou que NB-UVB duas vezes por semana, iniciado vários dias após o tratamento com laser, pode ser adequado e recomendado para terapia combinada com laser de CO ₂ fracionado no vitiligo.

Li <i>et al.</i> , 2017/ China	Não há diferença significativa quando há comparação de terapias combinadas em associação a NB-UVB versus monoterapia de NB-UVB, porém as lesões localizadas no pescoço e face mostraram-se mais responsivas à terapia combinada, sendo classificada como repigmentação ótima >75% em terapia combinada NB-UVB + calcineurina quando comparada com a monoterapia NB-UVB.	O tratamento em combinação não traz resultados melhores, mas quando comparados com tratamento de face e pescoço a terapia combinada se mostra mais eficaz do que a monoterapia de NB-UVB.
Lopes <i>et al.</i> , 2015/ Brasil	Para o resultado $\geq 50\%$ o excimer mostrou melhor pigmentação na face e pescoço e lesões nos membros mostraram melhor repigmentação com NB-UVB. Não houve diferença significativa no estudo entre excimer e NB-UVB, para o resultado >75% foi preciso menos sessões com excimer quando comparada com NB-UVB. Não houve diferença significativa entre excimer e NB-UVB. Nenhum estudo encontrou eficácia significativa entre lâmpadas excimer e excimer laser usando os resultados de repigmentação $\geq 50\%$ [taxa de risco (RR) = 0,97, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,84-1,11] e repigmentação $\geq 75\%$ (RR = 0,96, IC 95% 0,71-1,30). Da mesma forma, nenhum estudo encontrou diferenças significativas entre lâmpadas excimer e NB-UVB (RR = 1,14, IC 95% 0,88-1,48 para repigmentação $\geq 50\%$; RR = 1,81, IC 95% 0,11-29,52 para repigmentação $\geq 75\%$). Os efeitos adversos foram leves, incluindo prurido, sensação de queimação e secura, nenhum dos quais interrompeu o tratamento.	Com base nas revisões as lâmpadas excimer, laser excimer e NB-UVB são eficazes e seguros na repigmentação do vitiligo, podendo ocasionar ou não efeitos adversos leves, onde segurança, eficácia e custo devem ser considerados para escolha do equipamento.
Sun <i>et al.</i> , 2015/ China	2 estudos compararam o número de pacientes que alcançaram 100% de repigmentação, não houve diferença significativa estatística entre os dois tratamentos. 4 estudos foram incluídos para avaliação, 2 desses estudos compararam o número de pacientes que alcançaram uma taxa de repigmentação $\geq 75\%$ entre excimer laser de 308 nm e lâmpada excimer de 308 nm, não houve significância estatística entre os dois tratamentos, os outros 2 estudos mostraram como número de pacientes e outro de lesões, não tendo diferença significativa entre os dois tratamentos. 2/4 estudos mostrou diferença entre excimer laser e NB-UVB, tendo taxa de repigmentação alcançada $\geq 50\%$ pelo tratamento com excimer laser de 308 nm do que pelo NB-UVB tratamento.	O excimer laser de 308 nm mostrou eficácia equivalente ao controle da lâmpada excimer de 308 nm e ao controle NB-UVB em relação à taxa de repigmentação $\geq 75\%$ das manchas de vitiligo
Xiao <i>et al.</i> , 2014/ China	Dos 7 estudos, 3 deles apresentaram foco na população europeia, 2 estudos na população africana e 2 asiática. NB-UVB com controle UVA 2 ensaios com 80 pacientes, sem diferença entre os pacientes que alcançaram >60% de repigmentação, NB-UVB com controle de PUVA com 104 pacientes, sem diferença entre os pacientes que alcançaram >50% de repigmentação. NB-UVB com controle de excimer light/laser 3 ensaios com 48 pacientes, sem diferença entre os pacientes que alcançaram >50% e >75% de repigmentação	Esta revisão sistemática de ECRs revela que o NB-UVB mostrou eficácia equivalente ao controle UVA, PUVA ou EL de 308 nm no tratamento do vitiligo. Os efeitos colaterais do NB-UVB foram aceitáveis. Devido ao pequeno número e à heterogeneidade clínica dos estudos elegíveis nesta revisão sistemática, são necessários mais ECRs de alta qualidade com informações homogêneas para determinar os benefícios clínicos do NB-UVB no tratamento do vitiligo

5.3 Riscos da fototerapia (ou Contraindicação e reações adversas)

Os riscos da fototerapia para o tratamento do vitiligo ainda são pouco estudados. Há poucos estudos que fornecem informações sobre a contraindicação da fototerapia, alguns efeitos adversos são esperados a depender do tipo de tratamento, tempo de exposição, tipo de pele do paciente, se o paciente tem predisposição genética ou não de após um estímulo ocorrer o aparecimento de novas lesões (Post *et al.*, 2022; Wu, Chou e Chang, 2022) (Tabela 5).

Tabela 5- Características gerais dos estudos incluídos sobre os riscos da fototerapia (ou contraindicação e reações adversas) (Item 5.3. deste capítulo)

Referência/ país Periódico	Desenho do estudo e quantidade de artigos incluídos na revisão	Objetivo do estudo	População estudada (n)	Intervenção	Tempo de seguimento	Parâmetros avaliados
Post <i>et al.</i> , 2022/Amsterdam Lasers na ciência médica	RS com 6 estudos	Fornecer evidências do risco do vitiligo induzido por laser	170	18 pacientes com três sessões de laser de corante pulsado, 7 pacientes com três sessões de laser de corante pulsado por seis meses, 41 pacientes com uma sessão de luz intensa pulsada, 41 pacientes com uma sessão de laser de estado sólido que possui óxido de itrio e alumínio cristalino, 28 pacientes com uma sessão de laser exadrita, e 35 pacientes com laser ablativo seguido de agentes despigmentantes	NR	Número de pacientes que após o tratamento desenvolveram placas de vitiligo induzidas por laser
Wu, Chou e Chang <i>et al.</i> , 2022/Taiwan CED Jornal educacional da associação britânica de dermatologistas	RS e MA com 5 estudos de coorte retrospectivos	Investigar a associação entre fototerapia UV e risco de câncer de pele em pacientes com vitiligo.	228.607	5 estudos de coorte cobrindo um total de 228.607 participantes, sendo 110.038 que foram tratados com fototerapia UV e 118.569 pacientes que não o fizeram	NR	número de pacientes que desenvolveram câncer de pele

A revisão de Post *et al.* (2022) observou o aparecimento de placas de vitiligo induzidas pelo tratamento de luz pulsada de alta intensidade (IPL) e laser. Além disso, verificou os fatores para o desenvolvimento da placa ligados ao paciente, que foram o tipo de pele, a área corporal que está recebendo o tratamento e a atividade do vitiligo. Por outro lado, existem os fatores relacionados aos dispositivos que são usados para o tratamento, sendo eles, o comprimento de onda utilizado, a duração do pulso, a densidade de energia e o resfriamento da pele após o procedimento (Post *et al.*, 2022) (Tabela 6).

A revisão de Wu, Chou e Chang (2022) investigou a chance de desenvolvimento de câncer de pele após a exposição ao tratamento com luzes ultravioletas. Foi realizada a comparação entre pacientes tratados e não tratados com luz ultravioleta e não houve diferença significativa de aumento de risco para desenvolvimento de câncer de pele na população. Dessa forma, pode-se concluir que a exposição controlada e assistida a luzes ultravioletas é um aliado para o tratamento do vitiligo, mas deve-se levar em conta as peculiaridades de cada indivíduo (Wu, Chou e Chang, 2022) (Tabela 6).

Tabela 6- Resultados dos estudos incluídos sobre os riscos da fototerapia (ou contra-indicação e reações adversas). Item 5.3. deste capítulo

Referência, país	Resultados	Conclusão
Post <i>et al.</i> , 2022/ Amsterdam	Em todos os casos notou-se despigmentação após 1–3 sessões de laser, entre 2 semanas e 6 meses após o tratamento a laser. Dois casos, os efeitos colaterais iniciais, como crostas, hipopigmentação e bolhas, foram visíveis após o tratamento a laser, enquanto nos outros três casos não ocorreram efeitos colaterais e um caso os efeitos colaterais permaneceram desconhecidos	A pesquisa sobre laser e em que situação ocorre o vitiligo induzido por laser/IPL permanecem sem resposta. Os potenciais fatores de risco para vitiligo induzido por laser ou IPL estão relacionados ao paciente e ao dispositivo. Os fatores relacionados ao paciente incluem tipo de pele, local do tratamento e atividade do vitiligo. Os fatores relacionados ao dispositivo incluem comprimento de onda, duração do pulso, densidade de energia e resfriamento da pele.
Wu, Chou e Chang <i>et al.</i> , 2022/ Taiwan	Nenhuma diferença significativa no risco de câncer de pele foi observada entre pacientes com ou sem tratamento de fototerapia para câncer de pele não melanoma (RR = 0,95, IC 95% 0,44–2,05; P = 0,90) ou melanoma maligno (RR = 1,11, IC95% 0,33–3,82; P = 0,86). Referente ao número de sessões, três estudos incluíram dados referentes aos eventos de câncer de pele com base no número total de sessões de fototerapia, entretanto, um estudo incluiu PUVA e NB-UVB. O risco de todos os tipos de câncer de pele não variou com alterações no número total de sessões de fototerapia NB-UVB (RR = 1,23, IC 95% 0,76–1,99; P = 0,40)	Os resultados da atual revisão sistemática e meta-análise não indicam risco aumentado de câncer de pele após fototerapia UV em pacientes com vitiligo.

5.4. Limitações dos estudos

Todos os estudos incluídos nesta revisão apresentaram limitações, a maioria mostrou heterogeneidade nos protocolos de fototerapia, nas medidas avaliadas, número de participantes e cegamento da alocação, poucos estudos de ensaio clínico randomizado com população representativa e comparáveis (Tabela 7).

Tabela 7- Resumo das principais limitações do estudo sobre eficácia de fototerapia para vitiligo.

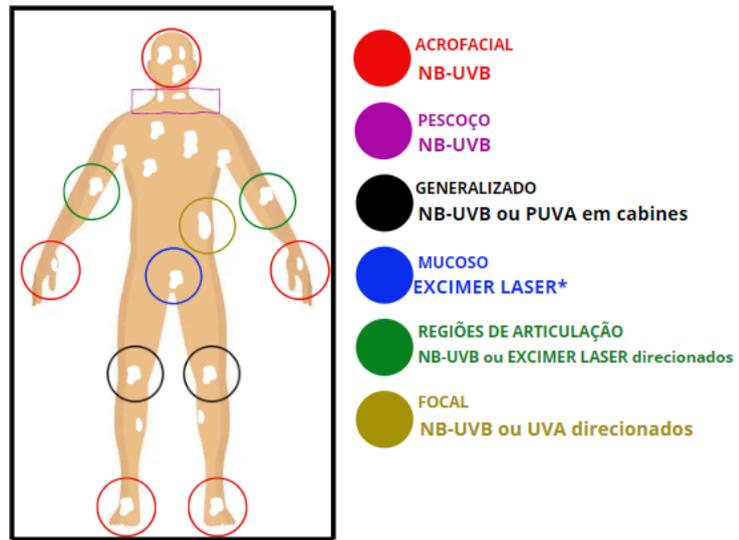
continuação

Referência, país	Limitação do estudo
Aplicações e indicações da fototerapia (item 5.1. deste capítulo)	
Bae <i>et al.</i> , 2017/ Coreia	O desenho do estudo, as características dos pacientes incluídos e o protocolo de fototerapia apresentaram considerável heterogeneidade. Os estudos incluídos podem ter sido conduzidos com objetivos diferentes e comparações diferentes, mesmo dentro de um único braço. Em segundo lugar, a escala de quartis quantitativos pode ser um tanto arbitrária.
Lommerts <i>et al.</i> , 2018/ Amsterdam	Os autores não conseguiram agrupar os resultados por modalidade de fototerapia e/ou técnica de transplante devido à alta heterogeneidade entre os estudos. Todas as técnicas de transplante de melanócitos foram incluídas, embora se saiba que a repigmentação depende da técnica de transplante. Não foi possível agrupar os resultados por técnica de transplante, pois os procedimentos de técnicas de transplante semelhantes foram diferentes entre os estudos. Outra limitação é que a maioria dos estudos não foi desenhada para responder à questão de pesquisa da nossa revisão sistemática, pois o objetivo principal da maioria dos estudos foi avaliar o efeito do transplante e não o efeito benéfico da fototerapia no tratamento cirúrgico do vitiligo. Foram incluídos estudos clínicos prospectivos e retrospectivos, o que levou à baixa qualidade das evidências e a vieses desconhecidos.
Comparações da fototerapia e outras de aplicação tópica (item 5.2. deste capítulo)	
Ashraf <i>et al.</i> , 2022/ Reino Unido	Apenas 3 estudos pequenos, sendo assim poucas informações, houve heterogeneidade nas medidas de resultados que avaliam a eficácia do tratamento, acompanhamento de curta duração e sem acompanhamento
Chang, Lin e Tsai, 2020/ Taiwan	Heterogeneidade entre os estudos, alguns estudos utilizaram corticoides tópicos nos dois grupos, grande variação na distribuição e no status de tratamento das lesões de vitiligo, bem como protocolos de tratamento.
Chiu, Perng e Ma, 2018/ Taiwan	O pequeno número de estudos e tamanho da amostra, cegamento inadequado dos participantes e variação entre protocolos de terapia.
Kim HJ <i>et al.</i> , 2018/ Coreia	Primeiramente, como o não há um simulador de CO ₂ e laser, os pacientes não foram cegados quanto ao tratamento, e assim não tiveram prejuízos relacionados a visão; os benefícios do laser CO ₂ talvez não foram captados pela baixa amostra, foi reunido diferentes tipos de vitiligo, dispositivos de laser de CO ₂ fracionados e variações no algoritmo de tratamento, dando origem a uma heterogeneidade.
Kim WI <i>et al.</i> , 2021/ Coreia do Sul	O número de artigos e os dados eram insuficientes, a maioria dos artigos incluídos não descreveu detalhadamente a geração de sequência aleatória e a ocultação de alocação, podendo causar alto risco de viés de seleção. Além disso, foram utilizadas diferentes configurações e sessões de laser de CO ₂ fracionado, artigos incluídos não distinguiram a melhora da repigmentação de acordo com os tipos de pele de Fitzpatrick antes e depois do tratamento. Também utilizaram métodos diferentes para avaliar os resultados com vários períodos de acompanhamento, o que pode ter interrompido a síntese dos resultados e a análise.

Li <i>et al.</i> , 2017/ China	Alguns ensaios clínicos randomizados foram excluídos mesmo tendo informações consideráveis para a análise, outros foram excluídos pois não apresentavam dados relevantes, por fim a duração da doença e frequência de tratamento, precisa-se de amostra maior para afirmar a reprodutibilidade dos testes.
Lopes <i>et al.</i> , 2015/ Brasil	O estudo foi avaliado por pessoas diferentes e cada uma avaliou seguindo um método, mas ambos avaliadores dizem que não há diferença significativa entre excimer e NB-UVB. O estudo apresentou um número limite de sessões.
Sun <i>et al.</i> , 2015/ China	Alguns estudos compararam número de lesões e outros número de pacientes.
Xiao <i>et al.</i> , 2014/ China	Pequeno número e heterogeneidade clínica dos estudos.
Riscos da fototerapia (ou contra indicações e reações adversas). Item 5.3. deste capítulo	
Post <i>et al.</i> , 2022/ Amsterdam	A estratégia de busca estendida incluindo termos diferentes para hipopigmentação não rendeu mais estudos elegíveis. Consequentemente, o vitiligo induzido por laser parece ser um fenômeno muito raro, que poderia resultar de uma restrição a priori dos médicos em usar lasers em pacientes com vitiligo. Não se pode descartar a subnotificação ou um viés de notificação que dificulte a identificação desses casos com esta estratégia de busca. Além disso, ao restringir a pesquisa a publicações em inglês, alguns relatórios podem ter sido perdidos.
Wu, Chou e Chang <i>et al.</i> , 2022/ Taiwan	Primeiro, todos os estudos incluídos eram retrospectivos e não eram ensaios clínicos randomizados, portanto, os resultados poderiam estar sujeitos a viés de seleção e apuração. Segundo, não foi possível recuperar informações detalhadas sobre o estado da doença do vitiligo (subtipo, gravidade e distribuição) e fatores de confusão que podem estar associados ao desenvolvimento de câncer de pele (como tratamento imunossupressor concomitante para vitiligo). Terceiro, porque três dos estudos incluídos inscreveram pacientes com vitiligo tratados com PUVA e/ou NB-UVB, não foi possível determinar de forma independente os efeitos da fototerapia apenas com PUVA sobre o risco de câncer de pele. Por fim, o número de estudos incluídos em algumas análises de subgrupos foram relativamente baixas, portanto, estudos adicionais devem ser realizados para confirmar os resultados atuais

O tratamento de fototerapia para o vitiligo possui vários segmentos e resultados diferentes quanto à área exposta ao tratamento (Figura 12). Nas revisões sistemáticas reunidas aqui, em uma forma geral, poucos estudos primários foram sintetizados por esses estudos. E as evidências devem ser utilizadas com cautela. Observou-se poucas revisões que comparam estudos semelhantes, resultando mais em um compilado de informações, logo, a limitação das revisões são similares. Dentre as limitações levantadas, destacou-se a heterogeneidade da população estudada (como a idade), do tipo de intervenção, tempo de exposição, métodos de avaliação (parâmetros e medidas), avaliadores distintos, entre outros.

Figura 12 - Tipo de fototerapia para regiões corporais



*não recomenda-se tratar genital sem proteção prévia, risco de carcinoma epidermóide

Fonte: autor da revisão.

6 CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão mostraram que o uso da fototerapia é benéfica para a repigmentação de lesões causadas no vitiligo, não há estudos que relatem qual fototerapia é melhor para tratar as diversas classificações de vitiligo. Porém, as áreas mais responsivas ao estímulo da fototerapia são face e pescoço, seguidas de extremidades, como mãos e pés, e tronco. Os fototipos de pele também influenciam na taxa de repigmentação, por exemplo, fototipos de pele de III-IV apresentam melhor taxa de repigmentação.

Desse modo, mostra que a combinação de uma terapia de laser ou excimer com a fototerapia com NB-UVB trouxe maior número de resultados favoráveis, levando em consideração os outros tipos de fototerapia, já que o comprimento de onda de ambos estão em faixas próximas, fazendo com que os resultados sejam melhores em função do tempo de exposição, da frequência do tratamento e também o tipo de vitiligo. Entretanto, o excimer laser não é usado para tratar lesões muito extensas, que acometem mais de 10% da área corporal ou não sejam em locais de difícil acesso, além de que seu custo é mais elevado comparado às demais fototerapias.

A depender da monoterapia, o tratamento pode necessitar de maior número de sessões, portanto, a combinação de terapias faz com que diminua o tempo de tratamento e sejam alcançados os resultados esperados de repigmentação das lesões.

Neste estudo, observou-se que a fototerapia com NB-UVB apresenta melhor taxa de repigmentação tanto imediata quanto ao longo dos meses quando comparada, por exemplo, com PUVA que é um tratamento que necessita de um fotossensibilizante para o tratamento, além de não ser necessário o uso de fotossensibilizante.

No entanto, a heterogeneidade entre todos os estudos mostra a importância de padronização de métodos e de validação da eficácia e segurança, principalmente para guiar o clínico na tomada de decisão em tratar e para a formulação de recomendações em saúde para o uso da fototerapia no vitiligo.

REFERÊNCIAS

Anbar, T. S.; Westerhof, W.; Abdel-Rahman, A. T.; Khayyat, M. A. El-. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. **Photodermatology, Photoimmunology And Photomedicine**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 157-163, jun. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2006.00222.x>. Acesso em: 11 out. 2023.

Antelo, Daniela Alves Pereira. Fototerapia no vitiligo. In: DERMATOLOGIA, Sociedade Brasileira de. **Manual prático de fototerapia**. Rio de Janeiro: Kadu Caldas, 2020. p. 47-54. Disponível em: https://tratevitiligo.com.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-Manual_Pratico_Fototerapia-2020v3.pdf. Acesso em: 11 out. 2023.

Ashraf, Aleena Zehra; Azurdia, Richard Michael; Cohen, Stuart Neil. The effectiveness of home-based phototherapy for vitiligo: a systematic review of randomised controlled trials. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 409-417, 25 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12766>

Bae, Jung Min; Jung, Han Mi; Hong, Bo Young; Lee, Joo Hee; Choi, Won Joon; Lee, Ji Hae; KIM, Gyong Moon. Phototherapy for Vitiligo. **Jama Dermatology**, [S.L.], v. 153, n. 7, p. 666, 1 jul. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0002>.

Bento-Lopes, Liliana; Cabaço, Luís C.; Charneca, João; V. Neto, Matilde; Seabra, Miguel C.; Barral, Duarte C.. Melanin's Journey from Melanocytes to Keratinocytes: uncovering the molecular mechanisms of melanin transfer and processing. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 14, p. 11289, 10 jul. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241411289>.

Biblioteca Virtual em Saúde, MS. **Vitiligo**, 2023 <https://bvsmms.saude.gov.br/vitiligo/>

Birlea, Stanca A.; Goldstein, Nathaniel B.; Norris, David A.. Repigmentation through Melanocyte Regeneration in Vitiligo. **Dermatologic Clinics**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 205-218, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2016.11.015>.

Bleuel, Rachela; Eberlein, Bernadette. Therapeutisches Management bei Vitiligo. **Jddg: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, [S.L.], v. 16, n. 11, p. 1309-1314, nov. 2018. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13680_g. Acesso em: 11 out. 2023.

Boorn, Jasper G. van Den; Konijnenberg, Debby; DelleMijn, Trees A.M.; Veen, J.P. Wietze van Der; BOS, Jan D.; Melief, Cornelis J.M.; Vyth-Dreese, Florry A.; Luiten, Rosalie M.. Autoimmune Destruction of Skin Melanocytes by Perilesional T Cells from Vitiligo Patients. **Journal Of Investigative Dermatology**, [S.L.], v. 129, n. 9, p. 2220-2232, set. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.32>. Acesso em: 11 out. 2023.

Boorn, Jasper G. van Den; Picavet, Daisy I.; Van Swieten, Paul F.; Van Veen, Henk A.; Konijnenberg, Debby; Van Veelen, Peter A.; Van Capel, Toni; Jong, Esther C de; Reits, Eric A.; Drijfhout, Jan W.. Skin-Depigmenting Agent Monobenzene Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. **Journal Of Investigative Dermatology**, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 1240-1251, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.16>. Acesso em: 11 out. 2023.

Castro, Ana Paula Beltran Moschione. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 166-172, nov. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572006000700006>. Acesso em: 11 out. 2023.

Castro, Caio Cesar Silva de; Miot, Hélio A.. Prevalence of vitiligo in Brazil—A population survey. **Pigment Cell & Melanoma Research**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 448-450, 25 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12681>. Acesso em: 11 out. 2023.

Chang, Hua-Ching; Hsu, Yuan-Pin; Huang, Yu-Chen. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 243-245, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.108>. Acesso em: 11 out. 2023.

Chang, Hua-Ching; Lin, Ming-Hsiu; Tsai, Hsiou-Hsin. Efficacy of Combination Therapy With Fractional Carbon Dioxide Laser and Ultraviolet B Phototherapy for Vitiligo: a systematic review and meta-analysis. **Aesthetic Surgery Journal**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 46-50, 12 out. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjz250>.

Chiu, Yu-Jen; Perning, Cherng-Kang; Ma, Hsu. Fractional CO₂ laser contributes to the treatment of non-segmental vitiligo as an adjunct therapy: a systemic review and meta-analysis. **Lasers In Medical Science**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1549-1556, 26 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-018-2516-7>.

Clinderm Centro Dermatológico. **Saiba mais sobre a fototerapia UVB – Narrow Band**. Disponível em: <https://clinderm.med.br/saiba-mais-sobre-a-fototerapia-uvb-narrow-band/>. Acesso em: 01 nov 2023.

Dahir, Aisha M.; Thomsen, Simon F.. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 57, n. 10, p. 1157-1164, 28 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14055>. Acesso em: 11 out. 2023.

Das, Shinjita. **Considerações gerais sobre a pigmentação da pele**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/dist%C3%BArbios-de-pigmenta%C3%A7%C3%A3o/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-a-pigmenta%C3%A7%C3%A3o-da-pele>. Acesso em: 22 out de 2023.

Dellatorre, Gerson; Antelo, Daniela Alves Pereira; Bedrikow, Roberta Buense; Cestari, Tania Ferreira; Follador, Ivonise; Ramos, Daniel Gontijo; Castro, Caio Cesar Silva de. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 95, p. 70-82, nov. 2020. <https://www.anaisdedermatologia.org.br/en-consenso-sobre-tratamento-do-vitiligo-articulo-S2666275220303143>

Ezzedine, K.; Lim, H. W.; Suzuki, T.; Katayama, I.; Hamzavi, I.; Lan, C. C. E.; Goh, B. K.; Anbar, T.; Castro, C. Silva de; Lee, A. Y.. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the vitiligo global issues consensus conference. **Pigment Cell & Melanoma Research**, [S.L.], v. 25, n. 3, 17 abr. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-148x.2012.00997.x>. Acesso em: 11 out. 2023.

Felsten, Lesley M.; Alikhan, Ali; Petronic-Rosic, Vesna. Vitiligo: a comprehensive overview. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 493-514, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.043>. Acesso em: 11 out. 2023.

Frisoli, Michael L.; Essien, Kingsley; Harris, John E.. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. **Annual Review Of Immunology**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 621-648, 26 abr. 2020. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531>. Acesso em: 11 out. 2023.

Giri, Prashant S.; Mistry, Jahanvi; Dwivedi, Mitesh. Meta-Analysis of Alterations in Regulatory T Cells' Frequency and Suppressive Capacity in Patients with Vitiligo. **Journal Of Immunology Research**, [S.L.], v. 2022, p. 1-16, 16 set. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6952299>.

Goldstein, Nathaniel B.; Koster, Maranke I.; Jones, Kenneth L.; Gao, Bifeng; Hoaglin, Laura G.; Robinson, Steven E.; Wright, Michael J.; Birlea, Smaranda I.; Luman, Abigail; Lambert, Karoline A.. Repigmentation of Human Vitiligo Skin by NB-UVB Is Controlled by Transcription of GLI1 and Activation of the β -Catenin Pathway in the Hair Follicle Bulge Stem Cells. **Journal Of Investigative Dermatology**, [S.L.], v. 138, n. 3, p. 657-668, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.040>. Acesso em: 11 out. 2023.

Harris, John E.. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 269, n. 1, p. 11-25, 19 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12369>. Acesso em: 11 out. 2023.

Hegab, Doaa Salah; Attia, Mohamed Attia Saad. Decreased Circulating T Regulatory Cells in Egyptian Patients with Nonsegmental Vitiligo: correlation with disease activity. **Dermatology Research And Practice**, [S.L.], v. 2015, p. 1-7, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/145409>.

Hegazy, Rehab A.; Fawzy, Marwa M.; Gawdat, Heba I.; Samir, Nesrin; Rashed, Laila A.. T helper 17 and Tregs: a novel proposed mechanism for nb :uvb in vitiligo. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 283-286, 28 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.1236>

Jacquemin, C.; Rambert, J.; Guillet, S.; Thiolat, D.; Boukhedouni, N.; Doutre, M.-S.; Darrigade, A.-S.; Ezzedine, K.; Blanco, P.; Taibed, A.. Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 177, n. 5, p. 1367-1375, 25 out. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15550>. Acesso em: 11 out. 2023.

Jajefa, Shahnawaz. **Capítulo 5 - Paradigmas atuais da patogênese e desafios na pesquisa translacional do vitiligo**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323853897000053> . Acesso em: 11 de out de 2023.

Karagaiah, Priyanka; Schwartz, Robert A.; Lotti, Torello; Wollina, Uwe; Grabbe, Stephan; Goldust, Mohamad. Biologic and targeted therapeutics in vitiligo. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 64-73, 9 fev. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14770>. Acesso em: 11 out. 2023.

Karsli, Neslihan; Açcali, Cenk; Ozgoztasi, Orhan; Kirtak, Necmettin; Inaloz, Serhat. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. **Journal Of International Medical Research**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 799-805, 7 abr. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060513516294>. Acesso em: 11 out. 2023.

Kim, H; Hong, E; Cho, S; Lee, J; Kim, H. Fractional Carbon Dioxide Laser as an: a meta-analysis with systematic review. **Acta Dermato Venereologica**, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 180-184, 2018. Medical Journals Sweden AB. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2836>.

Kim, Woo Il; Kim, Sooyoung; Lee, Sang Hoon; Cho, Moon Kyun. The efficacy of fractional carbon dioxide laser combined with narrow-band ultraviolet B phototherapy for non-segmental vitiligo: a systematic review and meta-analysis. **Lasers In Medical Science**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 165-173, 23 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-020-03069-0>.

Li, Ronghua; Qiao, Meng; Wang, Xiaoyan; Zhao, Xintong; Sun, Qing. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta :analysis. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 22-31, 23 nov. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12277>.

Lin, Fuquan; Sun, Xiukun; Lei, Jiehao; Xu, Ai-E. Altered circulating memory T cells in vitiligo cases followed NB-UVB therapy. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 76-82, 27 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12719>.

Lommerts, J.e.; Uitentuis, S.e.; Bekkenk, M.W.; Rie, M.A. de; Wolkerstorfer, A.. The role of phototherapy in the surgical treatment of vitiligo: a systematic review. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 1427-1435, 18 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14950>.

Lopes, Celso; Trevisani, Virginia Fernandes Moça; Melnik, Tamara. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: a systematic review with meta-analysis. **American Journal Of Clinical Dermatology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 23-32, 31 out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-015-0164-2>.

Ludmann, Paula. **Vitiligo: diagnóstico e tratamento**; AAD. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/vitiligo-treatment> . Acesso em: 11 de out de 2023.

Marchioro, Helena. **Atualização sobre a patogênese do vitiligo**. Jul de 22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059622000654?via%3Dihub#bib0040> . Acesso em: 11 de out de 2023.

Marchioro, Helena Zenedin; Castro, Caio César Silva de; Fava, Vinicius Medeiros; Sakiyama, Paula Hitomi; Dellatorre, Gerson; Miot, Hélio Amante. Update on the pathogenesis of vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 97, n. 4, p. 478-490, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>. Acesso em: 11 out. 2023.

Montes, Leopold F.; Abulafia, Jorge; Wilborn, Walter H.; Hyde, Barbara M.; Montes, Carolina M.. Value of histopathology in vitiligo. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 57-61, jan. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01743.x>. Acesso em: 11 out. 2023.

Mysore, Venkataram; Shashikumar, Bm. Targeted phototherapy. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology, And Leprology**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 1, 2016. Scientific Scholar. 10.4103/0378-6323.172902

Yardman-Frank, Joseph Michael; Fisher, David E.. Skin pigmentation and its control: from ultraviolet radiation to stem cells. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 560-571, 24 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14260>.

Nicolaidou, Electra; Antoniou, Christina; Stratigos, Alexander; Katsambas, Andreas D.. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 470-477, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.053>. Acesso em: 11 out. 2023.

Park, K.K.; Liao, W.; Murase, J.e.. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 167, n. 3, p. 468-478, 8 ago. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11008.x>. Acesso em: 11 out. 2023.

Post, N. F.; Van Broekhoven, N. X.; Bekkenk, M. W.; Wolkerstorfer, A.. Laser- and intense pulsed light (IPL)-induced vitiligo patches: a systematic review of the literature .: short report. **Lasers In Medical Science**, [S.L.], v. 37, n. 9, p. 3733-3737, 31 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-022-03582-4>.

Pradhan, S.; Gupta, S. Vitiligo Management: Procedural Options. **Melasma and Vitiligo in Brown Skin**, p. 281-309, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-81-322-3664-1_28. Acesso em: 01 nov 2023.

Radakovic-Fijan, Sonja; Fürnsinn-Friedl, Anna Maria; Hönigsmann, Herbert; Tanew, Adrian. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 814-817, maio 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.113475>. Acesso em: 11 out. 2023.

Ramire, Leandro D.; Marcos, Elaine V. C.; Godoy, Deise A. S.; Souza-Santana, Fabiana C. de. Association of class I and II HLA alleles and haplotypes with susceptibility to vitiligo: a study of patients with vitiligo from southeast brazil. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 55, n. 6, 15 jan. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13194>. Acesso em: 11 out. 2023.

Rao, Pragnya. **O vitiligo é contagioso na Índia? Desmistificando o fato do mito**. Ago de 22. Disponível em: <https://www.mfine.co/guides/is-vitiligo-contagious-india#> . Acesso em: 11 de out de 2023.

Rodrigues, Michelle; Ezzedine, Khaled; Hamzavi, Iltefat; Pandya, Amit G.; Harris, John E.. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 77, n. 1, p. 1-13, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>. Acesso em: 11 out. 2023.

Said-Fernandez, Salvador; Sanchez-Dominguez, Celia; Salinas-Santander, Mauricio; Martinez-Rodriguez, Herminia; Kubelis-lopez, David; Zapata-Salazar, Natalia; Vazquez-Martinez, Osvaldo; Wollina, Uwe; Lotti, Torello; Ocampo-Candiani, Jorge. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: a review. **Experimental And Therapeutic Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 4, 1 fev. 2021. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.9743>. Acesso em: 11 out. 2023.

Spritz, Richard A.; Gowan, Katherine; Bennett, Dorothy C.; Fain, Pamela R.. Novel Vitiligo Susceptibility Loci on Chromosomes 7 (AIS2) and 8 (AIS3), Confirmation of SLEV1 on Chromosome 17, and Their Roles in an Autoimmune Diathesis. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 188-191, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1086/381134>. Acesso em: 11 out. 2023.

Sun, Yan; Wu, Yan; Xiao, Bihuan; LI, Lu; LI, Li; Chen, Hong-Duo; Gao, Xing-Hua. Treatment of 308-nm excimer laser on vitiligo: a systemic review of randomized controlled trials. **Journal Of Dermatological Treatment**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 347-353, 30 jan. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2014.991268>.

Torres, Priscila. **O que é vitiligo? Entenda a doença e como ela surge**. GRUPAR-BR: Grupo de Apoio ao Paciente Reumático Brasileiro. Dez 17., 2017. Disponível em: <https://encontrar.org.br/o-que-e-vitiligo-entenda-doenca-e-como-ela-surge/>. Acesso em: 11 out 2023.

Van Geel, N.; Ongenae, K.; Naeyaert, J.-M.. Surgical Techniques for Vitiligo: a review. **Dermatology**, [S.L.], v. 202, n. 2, p. 162-166, 2001. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000051626>. Acesso em: 11 out. 2023.

Wang, Keyu; Jiang, Liya; Guo, Zhen; Kong, Yulong; Liang, Jianhua; Wang, Yi. Protective effects of glutamine on human melanocyte oxidative stress model. **Indian Journal Of Dermatology, Venereology And Leprology**, [S.L.], v. 84, n. 3, p. 269-312, 2018. Scientific Scholar. http://dx.doi.org/10.4103/ijdv.ijdv_106_17. Acesso em: 11 out. 2023.

Wu, Xiuyi; Yang, Yiwen; Xiang, Leihong; Zhang, Chengfeng. The fate of melanocyte: mechanisms of cell death in vitiligo. **Pigment Cell & Melanoma Research**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 256-267, 9 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12955>. Acesso em: 11 out. 2023.

Wu, Y.-H.; Chou, C.-L.; Chang, H.-C.. Risk of skin cancer after ultraviolet phototherapy in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. **Clinical And Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 692-699, 1 abr. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/ced.15010>.

Xiao, Bi-Huan; Wu, Yan; Sun, Yan; Chen, Hong-Duo; Gao, Xing-Hua. **Treatment of vitiligo with NB-UVB: a systematic review. Journal Of Dermatological Treatment**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 340-346, 26 ago. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2014.952610>

Yu, Richard; Broady, Raewyn; Huang, Yuanshen; Wang, Yang; Yu, Jie; Gao, Min; Levings, Megan; Wei, Shencai; Zhang, Shengquan; Xu, Aie. Transcriptome Analysis Reveals Markers of Aberrantly Activated Innate Immunity in Vitiligo Lesional and Non-Lesional Skin. *Plos One*, [S.L.], v. 7, n. 12, p. 1-11, 10 dez. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051040>. Acesso em: 11 out. 2023.

Zininga, Tawanda; Ramatsui, Lebogang; Shonhai, Addmore. Heat Shock Proteins as Immunomodulants. **Molecules**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 2846-2869, 1 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23112846>. Acesso em: 11 out. 2023.
Rashighi, Mehdi; Agarwal, Priti; Richmond, Jillian M.; Harris, Tajie H.; Dresser, Karen; Su, Ming-Wan; Zhou, Youwen; Deng, April; Hunter, Christopher A.; Luster, Andrew D.. CXCL10 Is Critical for the Progression and Maintenance of Depigmentation in a Mouse Model of Vitiligo. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 223, 12 fev. 2014. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3007811>. Acesso em: 11 out. 2023