



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

AMANDA RODRIGUES MIRANDA

**ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO
BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCUL EM INDIVÍDUOS ADULTOS
PORTADORES DE VITILIGO**

AMANDA RODRIGUES MIRANDA

**ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO
BROSIMUM GAUDICHAUDII TRÉCUL EM INDIVÍDUOS
ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Kênnia Rocha Rezende
Coorientadora: Ana Luiza Lima Sous

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Amanda Rodrigues Miranda

Título do trabalho: Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii* trécul em indivíduos adultos portadores de vitiligo

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Amanda R. Miranda
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 31, 08, 16

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

AMANDA RODRIGUES MIRANDA

ESTUDO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO *BROSIMUM GAUDICHAUDII* TRÉCUL EM INDIVÍDUOS ADULTOS PORTADORES DE VITILIGO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Goiânia, 03 de dezembro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof Dra Kênnia Rocha Rezende

Prof Dra Ana Luiza Lima Sousa

Prof Dr Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Prof Dr Paulo César Brandão Veiga Jardim

Prof Dra Ana Maria Quinteiro Ribeiro

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFMG.

Miranda, Amanda Rodrigues

Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum
gaudichaudii* Trécul em indivíduos adultos portadores de vitiligo.
[manuscript] / Amanda Rodrigues Miranda. - 2014.
XCV, 95 f.: il.

Orientador: Profa. Kênia Rocha Rezende; co-orientadora Ana

Luíza Lima Sousa.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Goiânia, 2014.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas,
algoritmos, lista de figuras, lista de tabelas.

1. vitiligo. 2. mamacadeia. 3. psoraleno. 4. ensaio clínico. I. Rezende,
Kênia Rocha, orient. II. Sousa, Ana Luíza Lima, co-orient. III. Título.

Ata da Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por Amanda Rodrigues Miranda. Aos três dias do mês de dezembro do ano de 2014, às 08:30h, reuniu-se na Sala de Dermatologia/Hospital das Clínicas/UFG, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada: "Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do brosimum gaudichaudii trécul (VITICROMIN®) em indivíduos adultos portadores de vitiligo", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Mestre, área de concentração Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas. A Presidente da Comissão julgadora, Profa. Dra. Ana Luiza Sousa Lima, iniciando os trabalhos concedeu a palavra a candidata para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, a Senhora Presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente aos Examinadores, os quais passaram a arguir a candidata durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se a mesma igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata aprovada(o) ou reprovada(o).

Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Luiza Sousa Lima - Presidente
Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa - Membro
Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim - Membro
Profa. Dra. Ana Maria Quinteiro Ribeiro - Suplente
Profa. Dra. Kênnia Rocha Rezende - Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovada
Aprovada
APROVADA
Aprovada

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou a candidata **Amanda Rodrigues Miranda** Habilitada(o) () Não habilitada(o) (). Nada mais havendo a tratar eu Profa. Dra. Ana Luiza Sousa Lima lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Profa. Dra. Ana Luiza Sousa Lima - Presidente
Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa - Membro
Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim - Membro
Profa. Dra. Ana Maria Quinteiro Ribeiro - Suplente
Profa. Dra. Kênnia Rocha Rezende - Suplente

Assinatura

Amanda
Paulo Sérgio
Paulo César
Ana Maria
Kênnia

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

"Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do brosimum gaudichaudii trécul em indivíduos adultos portadores de vitiligo"

Amanda R. Miranda

Discente: Amanda Rodrigues Miranda

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

Aluna: Amanda Rodrigues Miranda

Orientadora: Profa Dra Kênnia Rocha Rezende

Coorientadora: Profa Dra Ana Luiza Lima Sousa

*Dedico este trabalho às minhas
filhas, com carinho, e aos meus
pais, pelo fundamental apoio.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Senomário Miranda e Maria Celina, pelo irrestrito apoio. Sempre acreditaram no meu potencial e me incentivaram. Obrigada pela presença e paciência nos momentos difíceis e pelos esforços dedicados à minha formação pessoal e profissional.

Às minhas pequenas e amadas filhas, Ana Luísa e Isabela, pela compreensão nas horas de estudo e pelo companheirismo.

Aos meus irmãos Juliano e Thiago, pela amizade e incentivo frequentes ao longo dos anos.

Ao meu namorado Wellington, pela paciência e otimismo. Obrigada pelo incentivo frequente nas adversidades e por dividir comigo as angústias e felicidades da vida.

À enfermeira e amiga Rafaela Bernardes, pela brilhante parceria profissional neste projeto, sem a qual o mesmo não teria se concretizado.

À professora Kênnia Rocha Rezende, minha orientadora, pesquisadora exemplar, pela paciência e incentivo.

À professora Ana Luiza Lima Sousa, minha coorientadora, pela atenção, paciência e dedicação. Obrigada pelo apoio nas horas difíceis e pelo exemplo de humildade e profissionalismo.

À professora e dermatologista Jackeline Gomes Guerra, pela confiança depositada e oportunidade de iniciar o mestrado.

A todos os médicos assistentes e residentes do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFG, pelo incentivo e auxílio na seleção dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim, pelo apoio na elaboração do projeto.

Aos funcionários do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFG e da Unidade de Pesquisa Clínica do HC-UFG que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste estudo.

A todos os voluntários que se propuseram a participar do estudo e colaboraram, de forma quase anônima, para mais um avanço no campo da Medicina e Dermatologia.

Ao laboratório SAUAD, pelo incentivo financeiro e profissional, sem os quais este projeto não teria ocorrido.

O vitiligo é dermatose crônica adquirida, idiopática, que se manifesta por manchas acrômicas e bem delimitadas. Seu tratamento ainda é um desafio e não existe até o momento intervenção completamente eficaz. Os psoralenos são fotossensibilizantes tradicionais utilizados para o tratamento do vitiligo. No cerrado brasileiro é popularmente conhecida a ação da planta mamacadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul (BGT)) devido a presença de derivados psoralênicos em sua composição. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de formulações farmacêuticas contendo extrato de raízes de BGT em pacientes adultos portadores de vitiligo, nas apresentações tópica e sistêmica. Foi realizado ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Dos 58 pacientes selecionados, 33 foram randomizados, sendo 17 no grupo 1 (G1), de tratamento, e 16 no grupo 2 (G2), placebo. Destes, permaneceram até o final do estudo 10 pacientes no G1 e 6 pacientes no G2. Foram administrados 800 mg/dia da medicação, via oral, além da pomada, durante 22 semanas, associados a fotoexposição diária e gradativa. A eficácia do BGT foi avaliada através do *Vitiligo Area Score Index* (VASI), aplicado por dermatologista em todas as visitas clínicas. Já a segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela realização de exames laboratoriais, antes e durante o tratamento, além da observação de eventos adversos. Todos os pacientes foram classificados com vitiligo generalizado. O grupo que recebeu a medicação (G1) apresentou melhora significativa do VASI na avaliação intragrupos ($p < 0,05$) e também maior proporção de repigmentação quando comparado ao G2. O VASI não demonstrou associação com as variáveis de análise (sexo, idade, fototipo, tratamento prévio, escolaridade, estresse emocional, tempo de diagnóstico, adesão ao tratamento) ($p > 0,05$). A adesão à fotoexposição foi irregular em ambos os grupos e não apresentou relação estatisticamente significativa com as alterações do VASI ($p > 0,05$). Em consonância, os exames laboratoriais não apresentaram alterações significativas. Os eventos adversos foram leves e transitórios, sendo mais comum o eritema, e ocorreram predominantemente nos pacientes do G1. Portanto, pode-se concluir que o BGT é eficaz no tratamento do vitiligo, sendo seguro e bem tolerado a longo prazo.

Palavras-chave: Vitiligo. Psoraleno. Ensaio clínico. Mamacadela.

Vitiligo is a chronic disease of skin, acquired and idiopathic, characterized by circumscribed depigmented macules or patches. The treatment is still a challenge and don't have an effective treatment that may improve all patients. The traditional psoralen photosensitizers are options for the treatment of vitiligo. In the Brazilian cerrado is popularly known action of *Brosimum gaudichaudii* Trécul (BGT), or mamacadela, which is an herbal psoralen. The goal of this study was evaluate the efficacy, safety and tolerability of BGT in adult patients with vitiligo, in topical and systemic presentations. A randomized controlled trial, double-blind and placebo-controlled was conducted. Of the 58 selected patients, 33 were randomized, 17 in the treatment group (G1) and 16 in the placebo group (G2). These remained until the end of the study 10 patients in G1 and G2 in 6 patients. The interventions were 800 mg / day of medication per orally and use of the ointment for 22 weeks, together with graded and daily photoexposure. The effectiveness of the BGT was assessed using the Vitiligo Area Score Index (VASI), applied by a dermatologist at all clinic visits. Already the safety and tolerability were assessed by laboratory tests before and during treatment, and observation of adverse events. All patients were classified with generalized vitiligo. The group that received the medication (G1) improved significantly VASI in intra-group evaluation ($p < 0.05$) and also a higher proportion of repigmentation compared to G2. The VASI don't have association with the analysis variables (gender, age, skin type, previous treatment, education, emotional stress, time of diagnosis, treatment adherence) ($p > 0.05$). Adherence to photoexposure was irregular in both groups, and don't have statistically significant relationship with changes of VASI ($p > 0.05$). Laboratory tests showed no significant changes. Adverse events were mild and transient and the most common being erythema, and occurred predominantly in G1 patients. Therefore, it can be concluded that the BGT is effective in the treatment of vitiligo, with safe and well tolerated in the long term.

Keywords: Vitiligo. Psoralen. Clinical trial. Mamacadela.

Figura 1 – Lesões de vitiligo.....	16
Figura 2 – Lâmpada de Wood.....	22
Figura 3 – Exame histopatológico do vitiligo.....	23
Figura 4 – Cálculo do VASI.....	26
Figura 5 – Estrutura química do psoraleno e bergapteno.....	41
Figura 6 – Diagrama de Fluxo de estudo – Goiânia 2014.....	56
Figura 7 – Distribuição das médias de avaliação do VASI segundo o grupo. Goiânia, 2014.....	59
Figura 8 – Categorização do VASI (repigmentação) segundo os grupos. Goiânia, 2014.....	60
Figura 9 – Foto clínica – EML, G2 (Placebo).....	64
Figura 10 – Foto Clínica – MNL, G1 (Tratamento).....	64
Quadro 1 – Doenças e síndromes associadas ao vitiligo.....	23
Quadro 2 – Diagnósticos diferenciais do vitiligo.....	25
Quadro 3 – Formulação do Viticromin® comprimido.....	40
Quadro 4 – Desenho do estudo.....	45
Tabela 1 – Caracterização da amostra do início do estudo. Goiânia, 2014.....	57
Tabela 2 - Avaliação entre os grupos da eficácia da droga de estudo segundo aplicação do VASI em quatro visitas clínicas, Goiânia, 2014. (n=33)	58
Tabela 3 – Categorização do VASI (repigmentação) segundo os grupos. Goiânia, 2014.....	60
Tabela 4 - Avaliação intra-grupos da eficácia da droga de estudo segundo aplicação do VASI em quatro visitas clínicas. Goiânia, 2014	61
Tabela 5 - Variáveis de análise do G1 em relação ao VASI nas visitas 1 e 4. Goiânia, 2014.....	62
Tabela 6 - Variáveis de análise do G2 em relação ao VASI nas visitas 1 e 4. Goiânia, 2014.....	63
Tabela 7 - Eventos adversos (EA) da medicação tópica, Goiânia, 2014.....	65
Tabela 8 - Eventos adversos (EA) da medicação oral, Goiânia, 2014.....	66

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	79
ANEXO B – TCLE.....	811
<u>ANEXO C – Outros Anexos.....</u>	<u>833</u>
<u>ANEXO D – Lista de medicamentos que interferem na pigmentação.....</u>	<u>900</u>
<u>ANEXO E – Classificação de Fitzpatrick.....</u>	<u>900</u>
<u>ANEXO F – Eventos adversos.....</u>	<u>911</u>

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AAN	Anticorpo Antinuclear
AIS1	<i>AutoImmunity Susceptibility</i>
ALT	<i>Locus 1 Alanina aminotransferase</i>
ANVI	Agência Nacional de Vigilância
SA	Sanitária Aspartato aminotransferase
AST	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD4	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD8	Comitê de Ética em
CEP	Pesquisa
CHC	Concentração de Hemoglobina Corpuscular
M	Média Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONE	Fator Antinuclear
P	Glicoproteína de membrana melanócito-
FAN	específica Hospital das Clínicas
GP-100/Pmel	Hemoglobina Corpuscular Média
17 HC	<i>Human Leukocyte Antigens</i>
HCM	Antígeno Leucocitário Humano subtipo A2
HLA	Antígeno Leucocitário Humano subtipos DR4 e
HLA-	DR7 Antígeno Leucocitário Humano subtipo
A2	DQB1*0303 Antígeno específico do
HLA – DR4 e	melanossomo
DR-7 HLA –	<i>High-Performance Liquid Chromatography – Diode</i>
DQB1*030	<i>Array Interferon γ</i>
HMB-45	Interleucina 1
HPLC-	Kelina + Ultravioleta A
DA IFN	Levodopa (3,4-dihidroxiifenilalanina)
γ	<i>Melanoma Antigen Recognized by T-</i>
IL 1	<i>cells 1 Monobenzil Éter de Hidroquinona</i>
KU	Monometil Éter de Hidroquinona
VA	Anticorpo monoclonal

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNFα	<i>Tumoral Necrosis Factor α</i>
TRP 1 / TRP 2	<i>Thyrosinase related protein</i>
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVB-NB	Ultravioleta B – <i>Narrow Band</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
VASI	<i>Vitiligo Area Score Index</i>
VCM	<i>Volume</i>

SUMÁRIO

1	<u>INTRODUÇÃO.....</u>	<u>16</u>
1.1	<u>REVISÃO DA LITERATURA.....</u>	<u>16</u>
1.1.1	<u>Introdução.....</u>	<u>16</u>
1.1.2	<u>Classificação.....</u>	<u>18</u>
1.1.3	<u>Etiopatogenia.....</u>	<u>19</u>
1.1.4	<u>Diagnóstico.....</u>	<u>21</u>
1.1.5	<u>Tratamento.....</u>	<u>27</u>
1.1.5.1	<i><u>Corticosteroides tópicos.....</u></i>	<i><u>28</u></i>
1.1.5.2	<i><u>Inibidores da calcineurina.....</u></i>	<i><u>28</u></i>
1.1.5.3	<i><u>Análogos da vitamina D3.....</u></i>	<i><u>29</u></i>
1.1.5.4	<i><u>Tratamento Físicos.....</u></i>	<i><u>30</u></i>
1.1.5.4.1	Fototerapia com UVB Narrow-band (311-nm UVBNB).....	30
1.1.5.4.2	Fotoquimioterapia (Psoraleno + UVA).....	30
1.1.5.4.3	Luz excimer monocromática.....	33
1.1.5.5	<i><u>Corticosteroides sistêmicos.....</u></i>	<i><u>34</u></i>
1.1.5.6	<i><u>Tratamento cirúrgico.....</u></i>	<i><u>34</u></i>
1.1.5.7	<i><u>Outros tratamentos.....</u></i>	<i><u>35</u></i>
1.1.5.7.1	Pseudocatalase.....	35
1.1.5.7.2	Prostaglandina E (PGE2).....	36
1.1.5.7.3	Terapias de despigmentação.....	36
1.1.5.7.4	Kelina.....	37
1.1.5.7.5	Antioxidantes.....	37
1.1.5.7.6	Imunossupressores.....	38
1.1.5.7.7	imunobiológicos.....	38
1.1.5.7.8	Afamelanotide.....	39
1.2	<u>CONTEXTO.....</u>	<u>39</u>
1.3	<u>JUSTIFICATIVA.....</u>	<u>41</u>
2	<u>OBJETIVOS.....</u>	<u>42</u>
2.1	<u>Objetivo geral.....</u>	<u>42</u>
2.2	<u>Objetivos específicos.....</u>	<u>42</u>
3	<u>MÉTODOS.....</u>	<u>43</u>
3.1	<u>Desenho do estudo.....</u>	<u>43</u>

3.2	Aspectos Éticos.....	43
3.3	Local.....	43
3.4	Amostra.....	43
3.5	Randomização.....	43
3.6	Plano amostral e recrutamento.....	44
3.7	CrITÉrios de inclusão.....	44
3.8	CrITÉrios de exclusão.....	44
3.9	Desfecho.....	45
3.10	Desenho do estudo.....	45
3.11	Procedimentos do estudo.....	49
3.11.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B)	
49 3.11.2	Procedimentos para diagnóstico	50
3.11.3	Procedimentos para interveno.....	50
3.11.3.1	<i>Tratamento</i>	50
3.11.3.2	<i>Fotoexposio</i>	50
3.11.4	Procedimentos para acompanhamento e avaliao.....	50
3.11.4.1	<i>VASI (Vitiligo Area Score Index)</i>	50
3.11.4.2	<i>Fotografias clínicas</i>	51
3.11.4.3	<i>Exames laboratoriais</i>	51
3.11.4.4	<i>Avaliao de adesão</i>	52
3.12	Variáveis do estudo.....	53
3.12.1	Variável de desfecho.....	53
3.12.2	Variáveis de análise.....	53
3.13	Dados complementares.....	54
3.14	Análise estatística.....	54
4	RESULTADOS.....	56
5	DISCUSSÃO.....	67
6	CONCLUSÃO.....	71
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
9	ANEXOS.....	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Introdução

O vitiligo é doença adquirida da pele e mucosas, idiopática, que se manifesta por manchas acrômicas e bem delimitadas, secundárias à destruição seletiva de melanócitos (KYRIAKIS, 2009; STEINER, 2004). As lesões são frequentemente simétricas e circundadas por pele hiperpigmentada, podendo ter dimensões variáveis e apresentar tendência à progressão centrífuga (figura 1). Podem também acometer outros locais, como cabelo, mucosas, tímpano, retina e trato uveal (LOMBELLO, 2002).

Figura 1 - Lesões de vitiligo



Fonte: Fotos de arquivo do estudo

Sua incidência varia de 0,5 a 1%, conforme a literatura (TAIEB, 2007). A prevalência da doença varia consideravelmente entre os diferentes grupos étnicos, sendo estimada em 2% no Japão, 1% nos Estados Unidos e 0,14% na Rússia (NORDLUND, 1997). Não há estudos de incidência do vitiligo no Brasil.

O vitiligo pode aparecer em qualquer idade, mas quase metade dos casos tem início antes dos 20 anos. A idade de início se correlaciona diretamente com a história familiar positiva. Há relato de caso em paciente com 6 semanas de vida (KYRIAKIS,

2009). O pico de acometimento em mulheres é na primeira década de vida e, em homens, na quinta década (ALIKHAN, 2011).

Parece haver predominância do vitiligo no sexo feminino (LOMBELLO, 2002), mas alguns autores não observaram diferença de prevalência entre os sexos e concluíram que as mulheres adquirem a doença mais cedo que os homens (HALDER, 2008; TALIAFERRO, 2008).

As lesões de vitiligo são assintomáticas, mas ocasionalmente podem apresentar prurido, além de terem maior propensão a queimaduras (ANSTAY, 2004; BLEHEEN, 2004).

Há predomínio de lesões em locais hiperpigmentados, como face (periorifical), dorso das mãos, mamilos, sacro, umbigo, genitália e dobras. Nas extremidades, ocorre nos cotovelos, joelhos, dedos e punhos (ALIKHAN, 2011; STEINER, 2004).

Outra característica clínica do vitiligo é o fenômeno de Köebner ou isomórfico, que consiste do surgimento de novas lesões em áreas previamente normais, após trauma local. Estudos mostram que este fenômeno está presente em 21 a 60% dos pacientes com vitiligo, apesar de não ser específico da doença (STEINER, 2004). Porém, sua presença se associa com risco de progressão mais rápida da doença (BYSTRYN, 1987; FRIEDMAN, 1987; KOPF, 1987).

A leucotriquia (hipopigmentação dos pelos) se associa com a despigmentação da epiderme circundante (ALIKHAN, 2011).

São fatores desencadeantes do vitiligo: queimaduras severas, gravidez, traumas cutâneos e/ou estresse emocional (GAWKRODGER, 2005; MASON, 2005; MANOLACHE, 2007; BENEÀ, 2007).

A progressão do vitiligo é lenta, centrífuga, com surgimento ou não de novas lesões. Um estudo demonstrou progressão em 88,8% dos doentes, associada mais comumente a história familiar positiva, duração longa, envolvimento mucoso e padrão não segmentar (CHUN, 1997; HANN, 1997; PARK, 1997). Ainda em relação ao padrão não segmentar, pode ser observada evolução progressiva, em crises,

além de associação com outras doenças autoimunes e recidivas frequentes após o tratamento.

As localizações acrais são mais resistentes ao tratamento (ALIKHAN, 2011; EZZEDINE, 2012).

Cerca de 20% dos pacientes com vitiligo apresenta déficit auditivo, causado pela disfunção das células intermediárias (melanócitos) da *stria vascularis* (HONG, 2009). Anormalidades oculares são observadas em mais de 40% dos pacientes e incluem coroidopatias, uveíte, irite e disfunção da pigmentação do fundo do olho (EZZEDINE, 2012).

1.1.2 Classificação

Basicamente, o vitiligo pode ser dividido em dois grandes grupos: não segmentar, o mais comum; segmentar, que apresenta distribuição unilateral e acompanha total ou parcialmente o trajeto do dermatomo (ALIKHAN, 2011) e intermitente / não classificada (EZZEDINE, 2012).

Quanto aos tipos clínicos, a classificação é a seguinte: forma localizada, subdividida em focal (aleatória), segmentar (dermatomal ou Blaschko-linear) ou mucosa; forma generalizada, subdividida em acrofacial (face, extremidades), vulgar (aleatória) ou mista e forma universal, quando mais de 80% da superfície corporal é acometida (STEINER, 2004).

O vitiligo segmentar tipicamente se inicia na infância, mais comumente no dermatomo trigeminal, com poliose, e tende a se tornar estável ao longo do tempo (HANN, 1996). Tem início rápido e geralmente não é progressivo (EZZEDINE, 2012).

A forma generalizada é a mais comum e tem início tardio, em áreas sensíveis ao trauma, fricção e/ou pressão e tipicamente progride em crises, com acometimento capilar em estágios tardios. Observa-se associação, nesta forma, com doenças autoimunes pessoais e/ou familiares. O subtipo vulgar é o mais frequente (ALIKHAN, 2011; FITZPATRICK, 2008).

Outras formas clínicas de vitiligo são descritas: vitiligo pontuado, que consiste de forma rara da doença, caracterizado por máculas acrômicas discretas, em confete; vitiligo tricrômico, que apresenta faixa de coloração intermediária entre a mácula acrômica e a pele normal; vitiligo quadricrômico, com hiperpigmentação

marginal ou perifolicular adicional, mais comum em fototipos mais altos e nas áreas de

repigmentação (AZULAY,1999; FITZPATRICK, 2008); vitiligo azul, que apresenta coloração azul-acinzentada devido à ausência de melanócitos epidérmicos e presença de melanófagos (CHANDRASHER, 2009) e vitiligo inflamatório, cujas margens evidenciam sinais inflamatórios. O vitiligo misto, descrito recentemente, associa a forma segmentar com a forma não segmentar (EZZEDINE, 2012).

1.1.3 Etiopatogenia

Ainda permanece desconhecida a etiologia do vitiligo. Parece haver a interação de múltiplos genes de suscetibilidade e fatores adquiridos, que agem sinergicamente para iniciar ou perpetuar a perda da função dos melanócitos da camada basal da epiderme e dos folículos pilosos (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). A linha de raciocínio atual é de que o vitiligo representa um grupo de desordens fisiopatológicas com fenótipo semelhante (ALIKHAN, 2011).

Foram propostas algumas teorias para explicar o dano aos melanócitos, que não são exclusivas e provavelmente atuam em conjunto. As mais aceitas são: genética, neuro-humoral, autoimune e autocitotóxica.

Segundo a teoria genética, o vitiligo apresenta herança autossômica, dominante ou recessiva e multifatorial, com provável participação de vários genes e penetrância incompleta, o que é evidenciado pela presença de história familiar positiva em aproximadamente 20% dos casos (STEINER, 2004). Estudos demonstraram maior incidência dos haplótipos HLAs -A2, -DR4, -DR7 e -DQB1*0303 nos pacientes portadores de vitiligo. Entretanto, a associação com determinados haplótipos é muito mais comum em famílias portadoras de vitiligo associado a síndromes autoimunes/autoinflamatórias (EZZEDINE, 2012). Estudos já confirmaram a existência de um locus, o AIS1, localizado no cromossomo 1p31.3-p32.2, que se relaciona à presença do vitiligo e de outras doenças autoimunes em famílias portadoras do mesmo (EZZEDINE, 2012).

Na teoria neurohumoral supõe-se que qualquer processo destrutivo dos melanócitos da pele pode também afetar outras células relacionadas ao sistema nervoso central (STEINER, 2004). A explicação é que tanto os melanócitos como os nervos são oriundos da crista neural, e a forma segmentar da doença apresenta distribuição neural característica. Ainda segundo esta teoria, as lesões de vitiligo

apresentam níveis elevados de neurotransmissores, que atuam de forma citotóxica direta nos melanócitos, ou indireta, através da vasoconstrição e subsequente hipóxia dos mesmos. Há evidências de que esta desregulação neural é sistêmica e que o vitiligo frequentemente aparece em períodos de maior estresse (EZZEDINE, 2012).

A teoria autoimune é amplamente aceita, pois há evidência científica sólida de destruição imunomediada dos melanócitos. É a que reúne mais argumentos científicos a seu favor, tanto pela associação com outras doenças autoimunes como pela evidência de alteração nas imunidades humoral (presença de autoanticorpos antimelanócitos) e celular (infiltrados de células T CD4 e CD8 nas lesões) (ALIKHAN, 2011; LADDHA, 2013).

A explicação de tal associação seria a presença em comum de autoanticorpos antimelanócitos circulantes. No vitiligo há correlação do nível sérico destes autoanticorpos com a atividade da doença (ALIKHAN, 2011; DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013). A tirosinase é o principal antígeno reconhecido pelos autoanticorpos, mas outros também são, como GP 100/Pmel 17 (uma glicoproteína da matriz melanossômica), e proteínas relacionadas à tirosinase (TRP 1 e TRP2). Estudos *in vitro* demonstram que a destruição dos melanócitos pelos autoanticorpos pode ser via dano complemento-mediado ou citotoxicidade (DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013).

A alta frequência de células T reativas ao melanócito no sangue periférico e no infiltrado perilesional dos pacientes com vitiligo sugerem o envolvimento da imunidade celular na sua patogênese. Em casos de doença em atividade são observados altos níveis de células T citotóxicas. Estudos histopatológicos e imunohistoquímicos confirmaram a presença de infiltrado de células T CD8 em pacientes com vitiligo generalizado. Na maioria dos pacientes com vitiligo o balanço de células T citotóxicas/supressoras e helper/indutoras, no sangue periférico, é alterado. E mais, na doença progressiva o índice CD4/CD8 está reduzido no infiltrado da pele lesionada (DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013).

Segundo a teoria da autodestruição dos melanócitos (autocitotóxica), haveria uma falha nos mecanismos de remoção e/ou neutralização de substâncias tóxicas precursoras da melanina (quinonas e fenóis), o que resultaria na destruição dos melanócitos ou inibição de sua função melanogênica (PIRES, 1997; SITTART, 1997).

Novas teorias foram propostas para explicar a etiologia do vitiligo e merecem ser mencionadas.

A teoria do estresse oxidativo demonstra que há um acúmulo de espécies reativas de oxigênio no interior do melanócito, secundário aos baixos níveis da enzima catalase, o que levaria a dano mitocondrial por estresse oxidativo (DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013).

A teoria melanocitorrágica propõe um defeito na adesão celular dos melanócitos, que, por estarem fracamente ancorados, perderiam a migração após mínimos traumas. Isso explicaria o fenômeno de Koebner observado na doença (ALIKHAN, 2011).

A teoria da redução da sobrevivência dos melanócitos sugere que há apoptose precoce dos mesmos nos pacientes com vitiligo, provavelmente mediada por citocinas, como IL1, IFN γ ou TNF α (ALIKHAN, 2011; DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013).

Há relatos curiosos da associação entre vitiligo e melanoma, sendo que o desenvolvimento do primeiro em pacientes com melanoma metastático conferiria melhor prognóstico. A explicação é que o mesmo mecanismo responsável pelo vitiligo destrói também as células malignas do melanoma (BYSTRYN, 1987; FRIEDMAN, 1987; KOPF, 1987).

Ainda em relação à etiopatogenia, é fato que o estresse emocional desencadeia as lesões de vitiligo e se torna um fator agravante, sendo que a dermatose acaba por si mesma determinando um complexo emocional maior devido ao seu aspecto desfigurante, com consequentes implicações sociais (LEÃO, 2005; STEINER, 2004).

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico do vitiligo é essencialmente clínico e, nos casos de dúvida, pode ser utilizada a Lâmpada de Wood (figura 2), que consiste de instrumento manual portador do filtro de Wood, o qual é opaco a todas as radiações, exceto aquelas com comprimento de onda entre 320 a 400 nm (tipo A), no espectro ultravioleta, com pico em 365 nm, que ressalta fluorescência branco-azulada na pele

lesada, decorrente do acúmulo de 6 e 7-biopterinas. Trata-se de artifício bastante importante que permite o

diagnóstico das lesões pouco visíveis a olho nu e o acompanhamento terapêutico do paciente (STEINER, 2004)

Figura 2 – Lâmpada de Wood

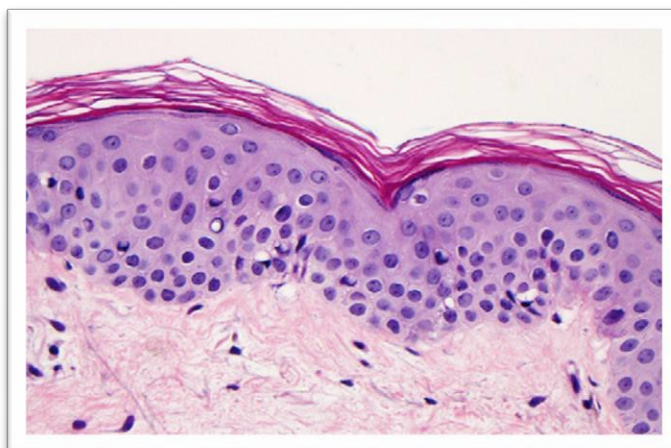
Para seguimento das lesões do vitiligo e avaliação do tratamento, podem-se também utilizar recursos fotográficos e a microscopia confocal (HONG, 2009).

O exame dermatológico do paciente com vitiligo deve ser completo, inclusive de genitália e mucosas.

Exames complementares podem ser solicitados e visam investigar doenças autoimunes associadas ao vitiligo. São eles: hemograma completo, fator antinuclear, anticorpos antitiroidianos (antiperoxidase e antitireoglobulina).

O exame anátomo-patológico só deve ser realizado se houver dúvida diagnóstica e apresenta infiltrado celular inflamatório dérmico escasso, com pouco ou nenhum melanócito, associado a vacuolização e presença de células claras na camada suprabasal (figura 3). O ideal seria biopsiar tanto a pele sã como a lesionada, pois a comparação de ambas aumenta a acurácia diagnóstica (ALIKHAN, 2011).

Figura 3 – Exame histopatológico do vitiligo



Fonte: ALIKHAN, 2011

A investigação diagnóstica pode prosseguir com o uso da imunohistoquímica, a partir de marcadores como DOPA, HMB-45 (anti-GP100), Mel-5 (anti-TRP1) e NKI/beteb (anti-pMel-17), que detectam a atividade dos melanócitos. O cocktail pan melanoma (HMB45 + tirosinase + MART-1) pode maximizar o resultado (ALIKHAN, 2011; DWIVED, 2013; LADDHA, 2013; MANSURI, 2013).

O vitiligo pode se associar a inúmeras doenças autoimunes, sendo as tiroidopatias as mais frequentemente observadas (ALIKHAN, 2011). Também são descritas associações com psoríase, anemia perniciosa e diabetes, além de outras síndromes (Quadro 1).

Quadro 1 – Doenças e síndromes associadas ao vitiligo

Mais comuns
Doença de Addison
Alopecia areata
Dermatite atópica
Tiroidopatias autoimunes
Urticária crônica
Diabete melito
Nevo halo
Hipoacusia
Hipoparatiroidismo
Ictiose
Anormalidades oculares
Anemia perniciosa
Psoríase
Artite reumatoide

Menos comuns
Acroqueratose paraneoplásica de Bazex
Síndrome de Alezzandrini
Síndrome APECED
Menos comuns
Asma
Ataxia-telangiectasia
Surdez
Distonia DOPA-responsiva
Disgamaglobulinemia
SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
Doença inflamatória intestinal
Síndrome de Kabuki
Melanoma
Síndrome MELAS
Morféia
Esclerose múltipla
Miastenia gravis
Câncer de pele não melanoma
Pênfigo vulgar
Sarcoidose
Síndrome de Schimidt
Lupus Eritematoso Sistêmico
Síndrome de Turner
Distrofia das 20 unhas
Síndrome de Vogt- Koyanagi-Harada

Fonte: ALIKHAN, 2011

Do ponto-de-vista psicológico o vitiligo pode ser devastador. Pelo fato das lesões aparecerem em áreas expostas (face, membros, mãos) há grande impacto na auto-estima. Em muitas sociedades sabe-se pouco sobre o vitiligo e até se acredita que o mesmo possa ser devido a hanseníase ou a doenças sexualmente transmissíveis. Nestas, a mulher portadora de vitiligo tem dificuldade de casar e de encontrar emprego (DOLATSHAHI, 2008). Muitos pacientes apresentam depressão, vergonha e impacto na vida social, além de distúrbios do sono e ansiedade.

A avaliação da qualidade de vida pode ser mensurada na primeira consulta, a partir de questionário apropriado, e repetida nas demais consultas, com o intuito de avaliar a satisfação do paciente com o tratamento (ALIKHAN, 2011, DOLATSHAHI, 2008).

Há ampla gama de diagnósticos diferenciais para o vitiligo (quadro 2), que devem ser lembrados no momento da avaliação clínica, principalmente nos casos duvidosos (ALIKHAN, 2011).

Quadro 2 – Diagnósticos diferenciais do vitiligo

Leucodermia induzida por produtos químicos: fenol e derivados
Infecções
Leishmaniose
Hanseníase
Oncocercose
Tinea versicolor
Treponematoses (pinta e sífilis)
Síndromes genéticas
Hipomelanose de Ito
Piebaldismo
Esclerose tuberosa
Síndrome de Vogt-Konayagi-Harada
Síndrome de Waardenburg
Hipopigmentação pós inflamatória
Dermatite atópica / Dermatite de contato
Eczema numular
Hipopigmentação induzida por radio ou fototerapia
Pitiríase Alba
Cicatriz (hipopigmentação pós-traumática)
Psoríase
Lupus Eritematoso Sistêmico
Hipopigmentação secundária a fármacos sistêmicos e/ou tópicos
Neoplasias
Melanoma amelanótico
Nevo halo
Micose fungóide
Leucodermia associada ao melanoma
Idiopáticas
Hipomelanose gutata idiopática
Líquen escleroso e atrófico
Líquen estriado
Melasma (na transição das peles sã e doente)
Hipomelanose macular progressiva
Malformações
Nevo acrómico
Nevo hipopigmentar

Fonte: ALIKHAN, 2011

Para avaliação mais precisa do acometimento cuâneo pelo vitiligo pode ser realizado o score *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI), que consiste de escala

quantitativa desenvolvida e validada por equipe norte americana com o objetivo de quantificar a extensão da pele acometida pela doença (HAMZAVI, 2004).

O VASI permite aos médicos mensurar a repigmentação cutânea ao longo do tempo e avaliar o efeito do tratamento em várias regiões do corpo. É baseado no *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), um sistema de medida objetiva da psoríase. O VASI foi inicialmente desenvolvido para medir a resposta do vitiligo ao tratamento com fototerapia, mas desde então tem sido utilizado para avaliar diferentes terapias.

Para o cálculo do VASI, o corpo é dividido em 5 regiões separadas e mutuamente excluídas: mãos, extremidades superiores (exceto mãos), tronco, extremidades inferiores (excluindo os pés) e pés. A região axilar é incluída com as extremidades superiores. Nádegas e região inguinal são incluídas com as extremidades inferiores. A extensão da despigmentação residual é expressa com as seguintes porcentagens: 0,10%, 25%, 50%, 75%, 90% ou 100%. Em 100% de despigmentação, não há pigmentação, em 90% há pequenas partes pigmentadas; em 75% a área despigmentada excede a área pigmentada; em 50% a área despigmentada é igual a área pigmentada; em 25% a área pigmentada excede a área despigmentada e 10% há somente partículas de despigmentação. O escore VASI é derivado multiplicando os valores de avaliação do vitiligo envolvendo a porcentagem da pele afetada para cada local do corpo e somando a superfície de lesões de todos os locais do corpo em conjunto (15) (figura 4) (HAMZAVI, 2004).

Figura 4 – Cálculo do VASI

Fonte: HAMZAVI 2004

O VASI é um método quantitativo de avaliação da melhora clínica do paciente com o tratamento instituído, muito útil em pesquisas clínicas.

1.1.5 Tratamento

O tratamento do vitiligo ainda é um desafio e não existe até o momento nenhuma intervenção completamente eficaz (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011; STEINER, 2004,). O que se consegue com as terapias propostas até a atualidade é repigmentar a pele lesionada com maior ou menor sucesso, independentemente de eliminar a causa.

O tratamento é indicado para todos os pacientes, pois minimiza o desconforto social e emocional e evita a progressão da doença, além de promover repigmentação (ALIKHAN, 2011). Orientar o paciente quanto à doença e às opções de tratamento também é muito importante para um bom resultado final. Muitas vezes a expectativa supera a melhora do quadro e causa insatisfação por parte do paciente. Geralmente pacientes com história familiar positiva, envolvimento mucoso, fenômeno de Köebner presente e a forma não segmentar da doença tendem a apresentar progressão na ausência de tratamento (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

A melhor resposta ao tratamento é vista em pacientes jovens, de pele morena, com diagnóstico recente e lesões na face, pescoço e tronco. Lesões de extremidades tendem a ser refratárias ao tratamento não cirúrgico (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Várias opções terapêuticas têm sido propostas e, portanto, é fundamental uma correta avaliação do paciente antes do início do tratamento. Deve-se levar em conta a idade, presença de comorbidades, estágio e extensão da mesma (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

O tratamento do vitiligo ainda é um desafio diante das diversas teorias que tentam explicar a etiopatogenia da doença (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; STEINER, 2004). As principais linhas de tratamento consistem em estimular a repigmentação das áreas lesionadas e inibir a resposta imune. Muitas são utilizadas há vários anos, com segurança e tolerabilidade, mas a maioria tem seu uso *off label* (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

As principais opções terapêuticas para o vitiligo na atualidade incluem o uso de medicações tópicas (como corticosteroides, inibidores da calcineurina, análogos da vitamina D e agentes despigmentantes) e drogas sistêmicas (corticosteroides e antioxidantes), além de fototerapia isolada ou associada a medicações orais (psoralenos) e procedimentos cirúrgicos (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

As medicações de primeira escolha no tratamento do vitiligo são:

1.1.5.1 Corticosteroides tópicos

Têm sido usados há vários anos pela sua capacidade de modular a resposta imune e induzir repigmentação (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011; STEINER, 2004). São utilizados nas formas localizadas da doença e/ou naqueles pacientes que têm um componente inflamatório da doença, mesmo que subclínico. Lesões de face e pescoço respondem melhor, principalmente em crianças. Podem ser usados como monoterapia ou em associação com outras terapias, como fototerapia (UVA/UVB), excimer laser e dermoabrasão (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). O maior problema do uso crônico dos corticosteroides tópicos é a ocorrência de efeitos colaterais, como atrofia, telangiectasias, foliculite, erupção acneiforme, hipertricrose e estrias, que podem ser minimizados realizando-se terapia em pulsos e com corticoides de média potência (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

1.1.5.2 Inibidores da calcineurina

Incluem o tacrolimus e o pimecrolimus, inibidores seletivos da calcineurina, uma proteína intracelular. Esta proteína, quando ativada, atua como fator de transcrição de muitas citocinas envolvidas na patogênese do vitiligo, como o TNF α e o IFN γ (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; STEINER, 2004). Seu uso, portanto, reduz o nível destas citocinas e permite um resultado satisfatório, evitando os efeitos adversos dos corticoides.

Os resultados são melhores na forma não segmentar e em áreas de pele fina e sensível, como dobras, face e pescoço. Os principais efeitos colaterais são

eritema, prurido e sensação de ardor, além de *flushing* e eritema localizado se consumo

alcoólico for associado. Apesar dos raros casos de linfoma cutâneo e extracutâneo associados aos mesmos, seu uso a longo prazo é recomendado no vitiligo, principalmente em crianças.

1.1.5.3 Análogos da vitamina D3

O calcipotrieno tópico é um análogo da vitamina D3 com diferentes mecanismos de ação. É usado na terapia do vitiligo pelos seus efeitos imunomoduladores, com ação específica na ativação da célula T e na inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, o que estimula a melanogênese (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). Estudo clínico de 2002, que avaliou a eficácia do calcipotrieno em adultos portadores de vitiligo localizado ou generalizado com lesões simétricas, demonstrou baixos índices de repigmentação (8,05%) (CHIAVERINI, 2002. ORTONNE, 2002; PASSERON, 2002). Ao contrário, outro estudo realizado em crianças de 3 a 12 anos demonstrou melhora das lesões em 77,8% dos pacientes e repigmentação completa em 21,4% dos doentes. Portanto, a eficácia parece ser maior na população pediátrica, o que torna esta classe de drogas uma alternativa aos corticoides tópicos nesta faixa etária (GARGOOM, 2004).

Há relatos de associação do calcipotrieno com corticosteroides tópicos, UVB-narrow band, PUVAterapia e excimer laser (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012), com índices moderados de repigmentação. As lesões palpebrais e da face respondem melhor quando associadas com corticosteroides tópicos.

A eficácia dos análogos da vitamina D parece ser limitada em monoterapia ou associada à fototerapia; entretanto, tem sido reportado que a repigmentação com o calcipotrieno tem início lento (3 a 6 meses) e ocorre com padrão marginal (COLUCCI, 2012; KANWAR, 2009; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PARSAD, 2009).

O calcipotrieno é bastante seguro e o único efeito colateral relatado foi eritema leve (GARGOOM, 2004).

1.1.5.4 Tratamento Físicos

1.1.5.4.1 Fototerapia com UVB Narrow-band (311-nm UVBNB)

Representa atualmente um tratamento de primeira linha seguro e eficaz para pacientes com vitiligo generalizado (COLUCCI, 2012; LEONE, 2011; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PACIFICO, 2011). O mecanismo de ação exato é desconhecido, porém acredita-se que tenha tanto efeito imunossupressor como de estímulo ao melanócito. É mais eficaz que a fototerapia com UVA no tratamento do vitiligo (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011). Os efeitos colaterais mais importantes são prurido, eritema e queimaduras (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). O índice de repigmentação varia de 41,6 a 100%. Os pacientes são irradiados 2 a 3 vezes por semana, com média de tratamento variando de 10 semanas a 2 anos. A eficácia a longo prazo ainda não está relatada na literatura (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

1.1.5.4.2 Fotoquimioterapia (Psoraleno + UVA)

A fotoquimioterapia consiste na administração de medicações orais ou tópicas para potencializar o efeito da luz, tanto a natural como UVA. A fototerapia com UVA é quase sempre realizada em associação com os psoralenos. A terapia com PUVA promove hipertrofia dos melanócitos e hiperatividade dos melanossomos, além de estimular também os melanócitos dos folículos pilosos, o que resulta clinicamente em repigmentação perifolicular (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Sob a ação da irradiação UVA (onda entre 320 – 400nm), os psoralenos apresentam atividade pigmentogênica e antiproliferativa sobre as células epiteliais, além da ação imunossupressora (BARONA, 2009; FALABELLA, 2009).

Associada aos psoralenos, a radiação UVA (PUVA) apresenta índices de melhora de 78 a 100% para lesões de cabeça e pescoço (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011). As lesões de extremidades são menos responsivas.

Os fotossensibilizantes tradicionais são os psoralenos, já conhecidos e usados no antigo Egito há mais de 3000 anos e introduzidos no tratamento do vitiligo em 1948

(COLUCCI, 2012; LEÃO, 2005; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). São substâncias de origem natural e fotossensíveis, com poder pigmentogênico, encontradas naturalmente nas sementes da *Psoralea corylifolia* e também na figueira comum, na salsa, na madeira de Satin da Índia do Oeste e no aipo. O 8-metoxipsoraleno (8-MOP) é o mais utilizado. O bergapteno ou 5-metoxipsoraleno (5-MOP) é menos eritematogênico e seu uso é mais frequente na Europa. O 3-4-8-trimetilpsoraleno (TMP) é um composto sintético menos fototóxico quando administrado oralmente (KRAEMER, 2004).

Quando ativados pela radiação ultravioleta A (UVA), os psoralenos penetram o núcleo das células, intercalando-se entre as bases de DNA. A seguir, ocorre o processo de fotoconjugação, no qual a absorção de fótons pelo psoraleno ligado ao DNA gera um composto monofuncional 3,4 e 4'5' ciclobutano, que então se liga às bases de pirimidina do DNA e forma um produto com timina ou citosina (KRAEMER, 2004). Este produto da fotoconjugação com o DNA da epiderme produz supressão imediata na síntese do DNA e, por conseguinte, da divisão celular. Entre os mecanismos de ação dos psoralenos tem-se a reação com RNA, proteínas e outros componentes intracelulares e a modificação de proteínas e lipídios, através de reações mediadas pelo oxigênio e liberação de radicais livres. Além disso, observa-se ação imunomoduladora na pele, com redução dos linfócitos e das células de Langerhans na epiderme e modulação das moléculas de adesão. Os psoralenos também estimulam a melanogênese, induzindo mitoses, aumento na formação e melanização dos melanossomos e aumento na transferência dos melanossomos aos queratinócitos (HÖNIGSMANN, 2003; KRAEMER, 2004).

Estudo sobre a toxicidade aguda e mecanismos de ação já foi realizado (LEÃO, 2005), mas ainda há poucos estudos relacionados ao poder pigmentogênico dos mesmos isoladamente (ASHCROFT, 2008; GONZALEA, 2008; WHITTON, 2008). A maioria dos estudos realizados foca na comparação de eficácia da associação com UVA ou UVB-narrow band e não na atuação dos psoralenos isoladamente. Já foi demonstrada em queratinócitos cultivados a existência de um receptor específico de alta afinidade e também uma potencial ação inibidora do sistema P450, apontando este alvo como possível mecanismo de ação na pigmentação (MOHRI, 2010; UESAWA, 2010; IWANAGA, 2010).

Derivados psoralênicos podem ser encontrados na medicação Viticromin[®]. Este medicamento é elaborado a partir de cascas da porção inferior do caule e das raízes da mamacadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul) e é rico em furocumarinas de ação fotossensibilizante. Suas formas farmacêuticas são para uso interno (comprimidos) e externo (pomada e loção). Também é empregado no tratamento de outras afecções cutâneas como psoríase, pênfigo vulgar e lupus eritematoso (LEÃO, 2005; POZETTI, 1969, AZAMBUJA, 1981).

Os psoralenos furocumarínicos, isoladamente, consistem de terapia de segunda linha para o vitiligo (COLUCCI, 2012) e devem ser administrados em adultos com a forma generalizada da doença. Incluem, além do Viticromin[®], o 8-metoxipsoraleno (8-MOP), 5-metoxipsoraleno e o trimetilpsoraleno (TMP). Todos podem ser usados na apresentação tópica ou oral. Os psoralenos orais são administrados 1 a 3 horas antes da exposição solar ou à radiação UVA artificial, enquanto as apresentações tópicas devem ser utilizadas 30 minutos antes (PACIFICO, 2011).

A PUVA oral é contraindicada em crianças, enquanto PUVA tópica pode ser utilizada em crianças maiores de 2 anos, pois a dose de UVA necessária é baixa e a absorção dos psoralenos é mínima (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

Outra forma de terapia com PUVA é o banho de PUVA, no qual o paciente repousa em solução contendo psoralenos até os mesmos serem absorvidos pela pele, após o que o mesmo se expõe à luz (UVA). Esta terapia é mais difícil de ser realizada, mas parece ser mais eficaz e segura, especialmente em crianças (COLUCCI, 2012; LEONE, 2011; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; PACIFICO, 2011).

Tanto na forma oral como tópica de PUVA o paciente deve ser muito bem orientado sobre a exposição solar, sendo o uso de fotoprotetores mandatório. Além disso, em caso de PUVA oral, os pacientes devem utilizar óculos de sol 12 a 24h após o tratamento, a fim de evitar fototoxicidade ocular (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011).

Os efeitos colaterais que podem ocorrer com os psoralenos orais são cefaleia, náuseas e toxicidade ocular, hepática e renal (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011). Não há estudos destes efeitos em relação ao Viticromin[®]. Já os psoralenos tópicos são altamente fototóxicos, mesmo em baixas concentrações, e podem causar prurido,

eritema, edema, bolhas e necrose cutânea (FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Em relação à UVA, os efeitos a curto prazo consistem de queimaduras, eritema, prurido, bolhas e hiperpigmentação perilesional. A longo prazo, em pacientes com psoríase, foram relatados sinais de fotoenvelhecimento, como telangiectasias, rugas e ceratoses actínicas (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011). Também há relatos de aumento da incidência de cânceres de pele (carcinomas espinocelular e basocelular) em pacientes portadores de psoríase e submetidos a PUVA terapia. Entretanto, nenhuma associação foi detectada entre PUVA terapia e risco aumentado de câncer de pele não melanoma ou melanoma em pacientes com vitiligo (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

Os psoralenos tópicos devem ser preferidos nos casos de lesões localizadas, em crianças, ou quando PUVA oral está contraindicada (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

O 8-MOP tópico, quando associado à radiação UVA, deve ser administrado em ambiente ambulatorial, em concentrações menores que 0,1% e três vezes por semana, devido ao risco de fototoxicidade. Vinte a trinta minutos após sua aplicação, a área a ser tratada é exposta à radiação UVA, até o máximo de 10 minutos, após o que a pele deve ser lavada e protegida com filtros solares. Este procedimento deve ser repetido até se obter eritema no local tratado (ALIKHAN, 2011; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Já os tratamentos de segunda linha para o vitiligo consistem de:

1.1.5.4.3 Luz excimer monocromática

A luz excimer é uma associação do gás xenon com cloro e emite comprimento de onda de 308 nm.

Há duas formas de emissão da luz excimer: o excimer laser, que consiste da emissão de luz coerente diretamente na pele afetada, e a lâmpada excimer, que emite luz incoerente e não direcional, usada para tratamento da forma generalizada

Vários estudos reportaram que tanto o laser como a luz excimer apresentaram resultados

satisfatórios, principalmente quando combinado com corticosteroides, inibidores da calcineurina e análogos da vitamina D. Além disso, é terapia segura e evita os efeitos colaterais associados à fototerapia difusa (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

1.1.5.5 Corticosteroides sistêmicos

Os corticosteroides orais são eficazes no tratamento do vitiligo em adultos, quando administrados em minipulsos, os minipulsos orais, que consistem do uso de doses moderadas a altas de forma intermitente, como por 2 dias consecutivos na semana (COLUCCI, 2012; EUROPEAN DERMATOLOGIC FORUM, 2011; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). Há relatos do uso de prednisolona, betametasona ou dexametasona.

Ocorre parada da progressão e repigmentação das lesões em pacientes portadores de vitiligo com o uso de pulsos orais de prednisolona (0,3 mg/kg por 2 meses, seguido de 0,15 mg/kg por 1 mês e 0,075 mg/kg por 1 mês) e betametasona (5 mg/dia por 4 meses) (KAITHAN, 1993; PASRICHA, 1993).

Já com a dexametasona há relato do uso de 10 mg/dia por 2 dias consecutivos, com pausa de 5 dias e novos ciclos semelhantes por 24 semanas, com interrupção da progressão das lesões, mas ausência de repigmentação e observação de múltiplos efeitos colaterais, tais como ganho de peso, insônia, acne, agitação, distúrbios menstruais e hipertricose (RADAKOVIC-FIJAN, 2001).

1.1.5.6 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do vitiligo consiste no transplante de pele autóloga, isto é, no transplante de pele sadia para a pele lesionada, do próprio paciente. É indicado para lesões estáveis, maiores que 2-3 cm de diâmetro e refratárias a qualquer outro tipo de tratamento prévio (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

É possível o transplante da própria pele do paciente (epiderme com ou sem a derme) ou de cultura de melanócitos obtidos de sítio de pele pigmentada do próprio paciente (BERTI, 2009; COHEN, 2012; LOTTI, 2009; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

A técnica cirúrgica mais utilizada é o transplante por mini-punchs, que consiste do transplante de fragmentos de pele sã (denominada doadora) de cerca de 2 a 4 mm (obtidos por punch) para as áreas acrômicas, previamente submetidas a múltiplas biópsias por punchs de 0,25 a 0,4 mm. Geralmente as áreas a serem tratadas são previamente submetidas a crioterapia (aplicação de nitrogênio líquido) ou dermoabrasão e, após o tratamento, com fototerapia. Estas técnicas apresentam resultados satisfatórios (COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

Outra técnica utilizada no tratamento cirúrgico do vitiligo é o transplante de tecido de bolhas por sucção, que também apresenta bons índices de repigmentação. Nesta, bolhas são criadas por mecanismo de sucção, na pele doadora, e os tetos das mesmas são transplantadas para a área receptora (COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

Em relação ao transplante de melanócitos e/ou queratinócitos autólogos em cultura, há dificuldades práticas relacionadas ao cultivo dos mesmos, que requer infra-estrutura adequada. Consiste de método eficaz, com índices de repigmentação variados.

As técnicas cirúrgicas acima mencionadas somente são eficazes em lesões estáveis de vitiligo, pois senão corre-se o risco de perda do enxerto, Koebnerização e recorrência da despigmentação, além de efeitos adversos relacionados ao procedimento, tais como hiperpigmentação, queloides, cicatrizes hipertróficas e infecções (COHEN, 2012; PAGHDAL, 2012; PATEL, 2012).

1.1.5.7 Outros tratamentos

1.1.5.7.1 Pseudocatalase

É bem conhecido que os pacientes com vitiligo apresentam redução da enzima pseudocatalase. Portanto, formulações tópicas contendo a mesma já foram estudadas, em associação com a fototerapia (UVB-NB), que ativaria a pseudocatalase. Estudo em adultos não demonstrou melhora da associação em relação à fototerapia isolada (BAKIS-PETSOGLOU, 2009; LE GUAY, 2009; WITTAL, 2009). Em crianças o resultado parece ser melhor, com 75% de repigmentação em

66 de 71 pacientes, na face e pescoço (SCHALLREUTER, 2008). Este tratamento parece ser seguro e bem tolerado, com poucos efeitos colaterais (prurido, sudorese e queimaduras associadas à fototerapia). Contudo, sua eficácia necessita de avaliações futuras.

1.1.5.7.2 Prostaglandina E (PGE2)

A PGE2 regula a expressão de fatores de crescimento de fibroblastos, o que pode estimular os melanócitos e regular sua proliferação e melanogênese (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). Portanto, alguns autores investigaram os efeitos de formulações tópicas contendo PGE2 em pacientes portadores de vitiligo, com bons resultados, principalmente naqueles de diagnóstico recente e lesões localizadas na face e couro cabeludo. Efeitos adversos não foram relatados nos estudos, exceto sensação de leve queimação labial em 1 paciente (JERAJANI, 2009; KAPOOR, 2009; PHISKE, 2009).

1.1.5.7.3 Terapias de despigmentação

São indicadas nos casos extensos e recalcitrantes.

Podem ser utilizados o monobenzil éter de hidroquinona (MBEH), também chamado de monobenzona etil-éster ou p-(benzyloxy) fenol e o monometil éter de hidroquinona (MMEH) ou 4-metoxifenol ou Mequinol, ambos fenóis derivados da hidroquinona. O mecanismo de ação de ambos é a indução da despigmentação através da inativação da tirosinase, produção de ROS e degradação lisossomal nos melanócitos (LUITEN, 2011; MELIEF, 2011; VANDENBOORN, 2011).

O MBEH induz despigmentação completa e irreversível após 4 meses de uso (na concentração de 10 a 20%), tanto em monoterapia como associado com ácido retinoico ou laser Q-switched de Alexandrita 755-nm. Se não ocorrer despigmentação, a concentração pode ser aumentada até 40%, para se obter o resultado esperado. Os efeitos colaterais descritos são eczema, ardor, prurido e irritação, o que pode levar a interrupção do tratamento. Os pacientes devem ser orientados a evitar a fotoexposição, sob o risco de repigmentação de rebote.

O MMEH também leva a despigmentação e pode ser associado ao laser Q-switched ruby ou à crioterapia e apresenta poucos efeitos colaterais, como eritema leve (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

1.1.5.7.4 *Kelina*

É um composto da classe das furanocromonas, primeiramente usada como vasodilatadora nas coronariopatias. Seu uso associado à UVA em pacientes com vitiligo (KUVA) estimularia a melanogênese e a proliferação de melanócitos in vitro. Atualmente é utilizada apenas a apresentação tópica, em associação com radiação UVA, pois a apresentação oral é hepatotóxica. Além disso, são necessárias altas doses de UVA, por longo período de tempo. Por isso, estudos recentes demonstraram eficácia do uso da kelina em associação com UVB-NB, em sítio de transplante autólogo de bolha, com alto índice de repigmentação (SARACENO, 2009). Em países tropicais, naturalmente expostos a altas doses de luz solar, a aplicação da kelina tópica antes de exposição solar é indicada (LEONE, 2011; PACIFICO, 2011), com eficácia e segurança.

1.1.5.7.5 *Antioxidantes*

Seu uso é embasado pela teoria do estresse oxidativo e há vários estudos que sugerem ser terapia eficaz, segura e bem tolerada. Os antioxidantes mais utilizados são as vitaminas C e E, a *Cucumis* melocatalase/superóxido dismutase (Vitix[®]), extrato de *Polipodium leucotomus* e *Gingko biloba*. O *Polipodium leucotomus* é fitoterápico rico em polifenóis, monossacarídeos e flavonoides. Alguns ensaios clínicos demonstraram que o mesmo promove repigmentação em pacientes com vitiligo, quando associados a UVB-NB, e reduzem as reações fototóxicas quando administrados concomitantes à fototerapia. *Gingko biloba* é uma árvore cujo extrato revela propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012). Estudo piloto recente demonstrou que pacientes portadores de vitiligo não segmentar que fizeram uso de 60 mg diários de *Gingko biloba* apresentaram melhora significativa da extensão e disseminação

das lesões, sem alterar fatores da coagulação (SZCZURKO, 2011). Portanto, há suporte científico

para o uso de antioxidantes orais no tratamento do vitiligo, os quais promovem resultados satisfatórios em termos de segurança e despigmentação, com redução do estresse oxidativo, principalmente se associados a UVB-NB ou PUVA.

1.1.5.7.6 Imunossupressores

Estudos recentes apontam o vitiligo como doença inflamatória crônica e recidivante (PICARDO, 2007; TAIEB, 2007). Neste sentido, há possibilidade do uso de agentes imunossupressores, que interromperiam o processo inflamatório da doença e levariam à repigmentação.

A ciclosporina, na dosagem de 6mg/kg/dia por 5-30 semanas, já foi testada, com resultados insatisfatórios (GUPTA, 1990). Os efeitos colaterais relatados foram hipertensão arterial e disfunção renal, que desaparecem após 1 mês do término do tratamento. Nenhum estudo recente testou mais esta droga (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012).

A ciclofosfamida também já foi testada há muitos anos, na dosagem de 100 mg/dia, com boa resposta, porém efeitos colaterais severos (COLUCCI, 2012; LOTTI, 2012; MORETTI, 2012; FELSTEN, 2011; PETRONIC-ROSIC, 2011).

Já a azatioprina foi testada com sucesso em 60 pacientes, na dose de 0,6 a 0,75mg/kg, associada a PUVA, para o tratamento de vitiligo não segmentar (RADMANESH, 2006; SAEDI, 2006).

1.1.5.7.7 Imunobiológicos

Outras drogas que estão sendo atualmente estudadas para o tratamento do vitiligo são os inibidores de TNF- α (anti TNF α), como o infliximabe e o adalimumab, já utilizados com sucesso para outras doenças autoimunes, mas ainda com resultados controversos para pacientes portadores de vitiligo. Estudo recente testou infliximab, etanercept e adalimumab em pacientes com vitiligo, sem resposta clínica satisfatória e sem eventos adversos mais sérios (ALGHAMDI, 2012).

1.1.5.7.8 Afamelanotide

Mais recentemente, tem sido testado um análogo do hormônio estimulante de melanócitos, chamado afamelanotide, de uso subcutâneo, que parece aumentar significativamente a pigmentação da pele. É uma droga nova, usada em pacientes portadores de protoporfiria eritropoiética e erupção polimorfa à luz, para evitar carcinogênese. Seus efeitos colaterais são náusea e cefaleia de curta duração (BARNETSON, 2006).

1.2 CONTEXTO

O Viticromin[®] é produzido e comercializado pela empresa SAUAD Farmacêutica, que é detentora da patente e do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – 105900017 - para produzi-lo. Sua ação terapêutica é atribuída à associação de furocumarinas (psoraleno e bergapteno) encontradas no extrato de *Brosimum gaudichaudii* Trécul, família *Moraceae*. A partir de 1965, este princípio ativo foi isolado de cascas da porção inferior do caule e do córtex das raízes da mamacadela, árvore exclusiva do cerrado brasileiro. Sua extração é parte integrante de Projeto de Preservação Ambiental e Ação Social do laboratório SAUAD e envolve diretamente as comunidades em torno das áreas de cultivo (SAUAD FARMACÊUTICA).

O presente estudo foi patrocinado pela SAUAD FARMACÊUTICA.

A ação do *Brosimum gaudichaudii* Trécul foi descoberta em 1968 pelo dermatologista goiano Dr. Anuar Auad, que percebeu repigmentação, após banhos com a planta, em um paciente que tratava de pênfigo, mas que também era portador de vitiligo.

Em 1981, Roberto Azambuja constatou a eficácia da medicação Viticromin[®], ao realizar um estudo acompanhando 42 pacientes portadores de vitiligo. Todos os pacientes fizeram uso do comprimido (na posologia de 1 a 3 comprimidos/dia) e da solução tópica ou pomada, aplicadas nas lesões. Eventualmente houve a necessidade da associação de corticoterapia sistêmica ou tópica. Concluiu-se, com

o mesmo, que o vitiligo tem controle e os produtos à base de psoraleno e seus derivados, como o

Viticromin[®], associados à exposição solar e eventualmente aos corticoides, produzem efeito repigmentador em apreciável quantidade de pacientes (AZAMBUJA, 1981).

Em 2008 foi conduzido estudo de toxicidade pré-clínica com o Viticromin[®], que demonstrou sua baixa toxicidade em animais de laboratório (CUNHA, 2008)

As apresentações do Viticromin[®] são: comprimido de 400mg (caixas com 30 comprimidos) (quadro 3); pomada com 30g (bisnagas) e solução de 12g (frascos com 60ml). A posologia indicada é de 2 a 4 comprimidos ao dia, pela manhã e após o almoço. A pomada e a loção somente devem ser aplicadas à noite, diariamente, e associadas ao uso sistêmico nos casos mais extensos, com lavagem abundante da pele tratada pela manhã, pois há riscos de queimadura caso o paciente se exponha ao sol com resquícios da pomada. A exposição solar gradativa e segura aumenta a eficácia do Viticromin[®] e deve ser orientada aos pacientes que fazem uso do mesmo. Deve-se iniciar com 5 minutos, diariamente, e aumentar até o máximo de 30 minutos, sempre nos horários de menor incidência das radiações solares (antes das 10:00h e após as 16:00h), a fim de evitar queimaduras (LEÃO, 2005).

Quadro 3 - Formulação do Viticromin[®] comprimido

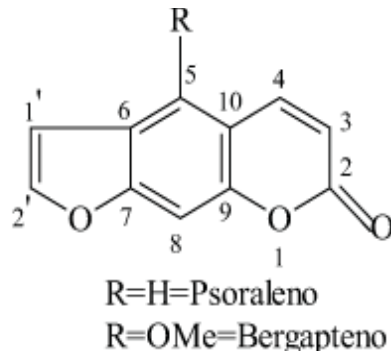
Formulação unitária por comprimido	Fórmula
Seiva de <i>Brosimum gaudichaudii</i> Trécul	400m
Glicolato de Amido Sódico	20,0
Amido de Milho	50,0
Amido de Mandioca	11,7
Água Deionizada Quente	95,0
Estearato de Magnésio	30,0
Talco Farmacêutico	20,0

Fonte: SAUAD Farmacêutica

O uso de produtos naturais para a formulação de medicamentos tem sido constante em todo o mundo. Diversos derivados furocumarínicos de *B. gaudichaudii* como a xantiletina, o bergapteno, o psoraleno, a luvangetina e a gaudichaudina possuem congêneres sintéticos no mercado farmacêutico (MERFORT, 2010; REUTER, 2010; FORSCHNER, 2007; SCHEMPP, 2010; STOCKFLETH, 2007)

(Figura 5).

Figura 5 – Estrutura química do psoraleno e bergapteno



Fonte: POZETTI, 2005

Estudos clínicos posteriores têm demonstrado a eficácia da repigmentação com o uso do Viticromin[®], bem como sua tolerabilidade e baixa toxicidade (AZAMBUJA, 1981, 1992; LEÃO, 2005; POZETTI, 2005).

1.3 JUSTIFICATIVA

Apesar de ser medicação utilizada há vários anos e com eficácia na prática clínica dermatológica, não havia, até o momento, estudo clínico de metodologia científica rigorosa que avaliasse a eficácia do Viticromin[®] em seres humanos. Este foi o principal motivo para a realização deste estudo. Além disso, o tratamento do vitiligo ainda é um desafio e novas medicações com eficácia científica comprovada são muito bem vindas ao arsenal terapêutico disponível.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do uso continuado do Viticromin[®] em pacientes portadores de vitiligo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.a) Avaliar a eficácia das apresentações oral (comprimidos de 400 miligramas) e tópica (pomada) associadas

2.b) Avaliar a segurança do uso prolongado

2.c) Avaliar a tolerabilidade do uso prolongado em ambas as apresentações

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico randomizado, fase III, duplo cego, controlado por placebo.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas – UFG em 2012 e aprovado sob número 286.402 (anexo A).

3.3 LOCAL

O estudo foi realizado no Ambulatório de Dermatologia e na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

3.4 AMOSTRA

Para o cálculo da amostra foi utilizado o programa OpenEpi[®], versão3, com os seguintes parâmetros: nível de significância de 95%, poder do teste de 80%, razão de tamanho da amostra (expostos / não expostos) de 1 e porcentagem de repigmentação moderada, boa ou excelente entre os expostos (uso do produto ativo) de 80%. A porcentagem de repigmentação entre aqueles não expostos foi de 30% (ADAUWIYAH, 2010; SURAYIA, 2010). A amostra calculada, com correção de continuidade, foi igual a 13 participantes em cada grupo, totalizando 26 participantes.

3.5 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes foram randomizados de acordo com o método de randomização simples, realizado no programa Excel[®], a partir de uma lista de números gerada ao acaso, sendo então alocados nos grupos 1 ou 2.

A lista de randomização foi mantida junto às fichas clínicas dos pacientes.

3.6 PLANO AMOSTRAL E RECRUTAMENTO

Os participantes do estudo foram recrutados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, em Goiânia – Goiás – Brasil, de acordo com o aprazamento de suas consultas de rotina, ou foram pacientes novos encaminhados por outras unidades de saúde. Também foram recrutados pacientes encaminhados pelos próprios participantes do estudo.

Os registros dos pacientes foram realizados em fichas clínicas específicas (ANEXOS C.1 e C.2), não arquivadas junto ao prontuário, para salvaguarda do sigilo e confidencialidade dos dados (pessoais e clínicos). Estas fichas foram arquivadas em local com acesso restrito à equipe e junto ao arquivo da pesquisa. A identificação dos participantes foi realizada por meio de códigos (iniciais e números de seleção) para a possível localização dos prontuários, quando necessário. As fichas clínicas puderam ser manuseadas pela monitoria do estudo e representantes do patrocinador.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Ambos os sexos; maiores de 20 anos; indivíduos virgens de tratamento ou sem tratamento para o vitiligo há mais de 1 mês; indivíduos sob tratamento mas com resultados insatisfatórios e que queiram modificá-lo, após *wash out* de 1 mês; portadores de vitiligo generalizado ou localizado segmentar.

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Portadores de doenças tireoidianas, psoríase e/ou hanseníase; vitiligo focal; gestantes; nutrízes; mulheres em fase reprodutiva sem contracepção considerada eficaz pelo médico assistente; tratamento no último mês com qualquer terapia dermatológica; tratamento concomitante com corticosteroides e outras drogas que interferem na pigmentação (ANEXO D); indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula do Viticromin[®] ou ainda alterações de função hepática na avaliação preliminar (basal), tendo como valores de referência: AST (Aspartato aminotransferase) – mulheres até 31U/L e homens até 37U/L; ALT (Alanina aminotransferase) – mulheres até 31U/L e homens até 41U/L.

3.9 DESFECHO

O desfecho primário foi a diferença na pontuação (de 30%), utilizando o instrumento VASI, entre o escore basal e após 22 semanas de tratamento.

3.10 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi realizado de acordo com o quadro abaixo

Quadro 4 – Desenho do estudo

VO (sem 0)	V1 (sem 2)	V2 (sem 8)	V3 (sem 16)	V4 (sem 24)
SELEÇÃO	RANDOMIZAÇ	SEGUIMENTO	SEGUIMENTO	FINAL
TCLE	Dispensa medicação	Dispensa medicação	Dispensa medicação	Dispensa medicação
Código participantes				
Exame	Exame clínico	Exame clínico	Exame clínico	Exame
Elegibilidad e: critérios de inclusão e exclusão	Confirmação de elegibilidad e			
Solici ta	Avalia resultados	Solicita exames	Avalia resultados	
Peso e	Peso	Peso	Peso	Peso
Pressão arterial	Pressão arterial	Pressão arterial	Pressão arterial	Pressão arterial
	VASI	VASI	VASI	VASI
	Randomiza			
	Fotografia	Fotografia	Fotografia	Fotografia

Fonte: Arquivo próprio

Para cada participante, foram realizadas 5 (cinco) visitas clínicas:

Visita zero (V0) - Inicial/seleção → SEMANA ZERO
Visita 1 (V1) - Randomização → SEMANA 2
Visita 2 (V2) - Seguimento 1 → SEMANA 8
Visita 3 (V3) - Seguimento 2 → SEMANA 16

O tempo total de tratamento foi de 22 semanas para cada participante.

Os procedimentos realizados em cada visita serão pormenorizados a seguir.

- **VISITA ZERO (V0) - inicial ou de seleção (semana zero)**

- Diagnóstico ou confirmação diagnóstica: avaliação clínica e utilização da lâmpada de Wood

- Elegibilidade: critérios de inclusão e exclusão;

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

- Identificação dos participantes: preenchimento de Ficha Clínica (Anexo B);

- Solicitação de exames: hemograma, bilirrubinas, glicemia de jejum, L-alanina- aminotransferase (ALT), L-aspartato-aminotransferase (AST), uréia, creatinina, fosfatase alcalina, sódio, potássio, Thyroid Stimulating Hormone (TSH), T4 livre, anticorpos antitiroidianos (antitireoglobulina e antiperoxidase) e fator antinuclear (FAN).

- Medida de peso e altura em balança apropriada, marca TOLEDO, modelo PAT- 212789;

- Medida da pressão arterial com esfigmomanômetro digital, marca OMRON, modelo M10-IT.

- **VISITA 1 (V1) – Randomização (semana 2)**

- Preenchimento de Ficha Clínica de seguimento (anexo C.2)

- Avaliação dos resultados dos exames;

- Aplicação do VASl;

- Fotografia das áreas com lesões;

- Medida de peso e altura;

- Medida da pressão arterial;

- Dispensação do medicamento;

- Randomização: em 2 Grupos (intervenção e placebo)

- Os participantes foram alocados em cada grupo conforme tabela de números aleatórios e estes números corresponderam ao produto em investigação e ao placebo.

- O tratamento foi prescrito conforme o código de cada participante de forma que cada alocação foi feita de forma aleatória e duplo cega.

- Na visita de randomização os participantes receberam os medicamentos (comprimidos de 400mg + pomadas de 30g) **para 6 semanas (+/- 7 dias)** e foram instruídos a tomar 2 comprimidos após o café da manhã e aplicar a pomada à noite, sendo a quantidade desta diretamente proporcional à extensão das lesões. Portanto, a dosagem total diária foi de 800mg via oral + bisnagas (30g cada) de quantidade variável e dependente do número de lesões de cada participante. Todos os participantes foram orientados a lavar os locais de aplicação da pomada antes da exposição solar.

- Na V1 os pacientes receberam, portanto, 3 caixas totalizando 90 comprimidos (de 400mg) e deveriam utilizar 84, devendo retornar com 6 comprimidos na próxima visita (V2). Juntamente com os comprimidos os pacientes receberam também as bisnagas com pomada (30g) para serem utilizadas.

- A randomização foi conjunta, ou seja, o paciente que foi randomizado para o grupo da droga ativa recebeu tanto o comprimido quanto a pomada (bisnaga) com o produto Viticromin[®] e aquele que foi randomizado para o grupo do placebo recebeu comprimidos e pomada (bisnaga) sem substância ativa. As bisnagas e comprimidos tinham características idênticas, de modo que nem os pacientes e nem os pesquisadores identificaram o produto ativo.

- Todos os voluntários, de ambos os grupos, foram orientados quanto a exposição solar diária, de forma gradativa, iniciando - se com 5 minutos até chegar ao máximo de 30 minutos diários, nos horários de menor incidência dos raios solares (antes das

10 horas ou após as 16h). Foi entregue diário para que o participante registrasse a sua exposição solar (Anexo C.3).

- O primeiro retorno após a randomização teve um intervalo menor em relação aos demais retornos para as visitas de seguimento, tendo em vista a segurança dos pacientes e melhor adesão ao estudo.

- **VISITAS 2 E 3 (V2-V3): Visitas de seguimento**

- Nas visitas de seguimento (V2 e V3) os participantes receberam os produtos (comprimidos e pomadas) **para 8 semanas (+/- 7 dias)**, sendo 4 caixas com 30 comprimidos (total de 120 comprimidos) e bisnagas de acordo com a extensão das lesões de vitiligo, e foram instruídos da mesma forma: tomar 2 comprimidos após o café da manhã e usarem a pomada à noite.

- A quantidade estimada de comprimidos para 8 semanas foi de 112 e cada participante deveria devolver 8 comprimidos em cada visita de seguimento, até o final.

- Da mesma maneira, um dos grupos recebeu comprimidos e bisnagas contendo o produto ativo e o outro recebeu comprimidos e bisnagas contendo placebo, sempre obedecendo a randomização realizada na V1.

- Os comprimidos foram contados na dispensação de cada visita clínica e também na devolução dos envelopes usados pelos pacientes, o que foi feito para cálculo da adesão ao estudo.

- Com relação às bisnagas de pomada, estas foram pesadas na dispensação (bisnagas de 30g) e na devolução, o que também foi feito para controle da adesão dos pacientes ao protocolo. A quantidade de bisnagas foi mantida a mesma da V2 até a V4 (final do estudo), independente das manchas terem repigmentado ou não, e em qualquer proporção.

- A orientação quanto à exposição solar permaneceu a mesma até o final do estudo. Em cada visita foi reforçada a importância deste procedimento para o êxito do tratamento. Foi entregue diário em cada visita para que o participante registrasse a exposição solar.

Resumo dos procedimentos nas visitas de seguimento

- Preenchimento de Ficha Clínica de seguimento

- Aplicação do *Vitiligo Área Scoring Index* (VASI);
- Fotografia das áreas afetadas;
- Medida da pressão arterial;

- Medida de peso e altura;
- Recolhimento dos produtos não utilizados;
 - Avaliação de adesão: devolução dos comprimidos, bisnagas e diário de exposição solar;
- Dispensação de produto conforme randomização;
- Solicitação de exames em V0 e V2.
- **VISITA 4 (V4): Visita final**
 - Preenchimento de Ficha Clínica de seguimento;
 - Avaliação quanto a melhora clínica, através do score VASI final e das fotografias clínicas, e também quanto aos resultados dos exames laboratoriais;
 - Recolhimento e mensuração dos produtos entregues;
 - Avaliação da adesão ao tratamento, que deve ser maior ou igual a 80%;
 - Avaliação do diário de exposição solar;
 - Medida da pressão arterial;
 - Medida de peso e altura;

3.11 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.11.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B)

Os pacientes selecionados somente participaram do estudo após os devidos esclarecimentos sobre todos os procedimentos a serem realizados e após assinatura do TCLE, documento obrigatório, no qual o participante se propõe a participar voluntariamente do estudo.

O TCLE foi aplicado pelo pesquisador responsável na V0 (Visita de Seleção) e qualquer procedimento do estudo somente foi realizado após concordância do paciente e sua assinatura nas duas vias do documento. Este documento foi assinado

pelo participante e pelo pesquisador, que também rubricaram cada página. Uma via do TCLE ficou arquivada com o pesquisador e a outra foi entregue ao participante.

3.11.2 Procedimentos para diagnóstico

O diagnóstico do vitiligo é clínico. Foi utilizada a lupa manual com lâmpada de Wood (figura 4) para observação das lesões de vitiligo e sua extensão.

3.11.3 Procedimentos para intervenção

3.11.3.1 Tratamento

Consistiu da administração do Viticromin® oral e tópico, conforme posologia descrita (2 comprimidos/dia, seja da medicação propriamente dita ou do placebo, após o café da manhã), além da pomada (cada tubo contém 30g), de uso noturno. A mesma deveria ser aplicada após as 18h e retirada totalmente no dia seguinte, antes da exposição ao sol.

3.11.3.2 Fotoexposição

Os pacientes foram orientados sobre exposição solar gradativa, que se iniciava com 5 min e atingia 30 min diários, sempre nos períodos de menor incidência solar (antes das 10 horas ou após as 16 horas). Esta exposição deveria ser registrada em diário entregue ao participante, o qual retornaria preenchido em cada visita clínica.

3.11.4 Procedimentos para acompanhamento e avaliação

3.11.4.1 VASI (*Vitiligo Area Score Index*)

O VASI é uma escala quantitativa que avalia a extensão do vitiligo e permite medir a repigmentação das várias regiões do corpo ao longo do tempo, permitindo assim avaliar o tratamento instituído. É baseado no *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), um sistema de medida objetiva da psoríase. O VASI foi inicialmente desenvolvido para medir a resposta do vitiligo ao tratamento com fototerapia, mas desde então tem sido usado para avaliar diferentes terapias. O valor total do VASI é calculado usando uma fórmula que inclui a somatória de cada região do corpo, multiplicada pela porcentagem de despigmentação residual (HAMZAVI, 2004).

O corpo foi dividido em 5 regiões separadas e mutuamente excluídas: mãos, extremidades superiores (excluindo as mãos), tronco e extremidades inferiores (excluindo os pés). A região axilar foi incluída com as extremidades superiores. Nádegas e região inguinal foram incluídas com as extremidades inferiores. A extensão da despigmentação residual foi expressa com as seguintes porcentagens: 10%, 25%, 50%, 75%, 90% ou 100%. Com 100% não houve pigmentação, com 90% houve pequenas áreas pigmentadas; em 75% a área despigmentada excedeu a área pigmentada; em 50% a área despigmentada foi igual a área pigmentada; em 25% a área pigmentada excedeu a área despigmentada e em 10% houve somente pequenas áreas de despigmentação.

O total do score foi obtido multiplicando-se os valores da somatória das lesões pela porcentagem de despigmentação (figura 3).

O VASI foi aplicado nas consultas V1 a V4 e validado posteriormente, de forma cega, através das fotografias clínicas, pela própria pesquisadora.

A avaliação do VASI foi realizada para comprovar a eficácia da medicação.

3.11.4.2 Fotografias clínicas

As lesões foram fotografadas com máquina CANON (*PC 1089 Powershot G6*), da Visita 1 (V1) até o final (V4). As fotografias foram realizadas pela própria pesquisadora, sempre com o cuidado de não expor o participante desnecessariamente e preservando o sigilo e confidencialidade da sua participação. As fotos foram realizadas com a mesma máquina fotográfica, tentando preservar o mesmo local, posição, distância, ângulo e luminosidade.

3.11.4.3 Exames laboratoriais

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais no início (V0) e durante o estudo (V3).

A coleta dos exames laboratoriais foi realizada para avaliar a segurança da medicação. Segue a lista dos mesmos:

- Exame hematológico: com contagem total de hemácias, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem total de plaquetas, concentração de hemoglobina,

hematócrito e os seguintes índices hematológicos: VCM (Volume Corpuscular Médio), HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) e CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média).

- Exame bioquímico: dosagem de bilirrubinas, glicemia de jejum, L-alanina- aminotransferase (ALT), L-aspartato-aminotransferase (AST), uréia, creatinina, fosfatase alcalina, sódio, potássio, TSH, T4 livre e anticorpos antitiroidianos (antitireoglobulina e antiperoxidase).
- Fator antinuclear (FAN): foi solicitado somente no início do estudo, para rastreamento de doenças autoimunes associadas.

3.11.4.4 Avaliação de adesão

Foi feita a partir da contagem dos comprimidos e pesagem dos tubos de pomada, além da avaliação do diário de fotoexposição. Em cada visita o paciente foi orientado a retornar com todas as embalagens, vazias ou não, e com o diário. Os produtos entregues foram suficientes para todos os dias de tratamento entre as visitas.

Entre V1 e V2 o intervalo foi de 6 semanas e o participante recebeu 90 comprimidos, devendo devolver 6 comprimidos, caso não houvesse antecipação ou atraso da V2, para adesão de 100%. Aqueles pacientes que apresentaram adesão inferior a 80% na V2 receberam reforço das orientações e puderam seguir no estudo até V3, quando então deveriam ser reavaliados com o mesmo critério. Entre as demais visitas (V2 a V4) houve um intervalo de 8 semanas e, da mesma forma, foram fornecidas medicações para todo o período (120 comprimidos), com devolução de 8 comprimidos, em cada visita, para adesão de 100%. Aqueles pacientes que apresentaram adesão inferior a 80%, a partir da V3, foram retirados do estudo.

A avaliação da adesão ao uso da pomada foi realizada de forma semelhante: em cada visita de retorno (a partir da V2) as bisnagas utilizadas foram pesadas, de forma individualizada, já que para cada paciente houve dispensação de determinada quantidade da pomada, dependente da extensão das lesões.

A avaliação da fotoexposição foi realizada em cada visita de seguimento, a partir do diário fornecido, da seguinte forma: sem adesão, quando não houve preenchimento do diário; adesão parcial, quando menos de 80% do diário foi

preenchido e adesão total, quando houve preenchimento de mais de 80% do diário. Entretanto, este não foi um critério de exclusão do participante do estudo. Aqueles que não seguiram a prescrição de fotoexposição receberam reforço das orientações, mas seguiram no estudo.

3.12 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.12.1 Variável de desfecho

Melhora das lesões de vitiligo, com repigmentação maior ou igual a 30%, de acordo com avaliação do VASI.

3.12.2 Variáveis de análise

- Tratamento (Viticromin[®] 800mg/dia x placebo + Viticromin[®] pomada 30g x placebo pomada);
- Idade: em anos de vida concluídos;
- Sexo: masculino e feminino;
- Escolaridade: em níveis de escolaridade;
- Tempo de diagnóstico: há quanto tempo, em meses, foi feito o diagnóstico do vitiligo por profissional médico;
- Estresse: presença ou ausência (auto-referido);
- Adesão ao tratamento: avaliada pela proporção de produtos ingeridos e/ou aplicados conforme a prescrição médica;
- Repigmentação: avaliada pela proporção de lesões repigmentadas, segundo aplicação do VASI;
- Fototipo: avaliado segundo a classificação de Fitzpatrick (anexo A 4.4), na qual são determinados seis fototipos cutâneos, que variam da pele mais clara (fototipo I) à pele negra (fototipo VI).

3.13 DADOS COMPLEMENTARES

A tolerabilidade foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos ao longo do estudo. Em cada visita, ou a qualquer momento, os pacientes foram estimulados a descrever e questionados sobre a presença de qualquer evento adverso, de acordo com as Boas Práticas Clínicas. Os eventos adversos identificados foram relatados ao CEP e ao patrocinador.

Entende-se por evento adverso “Qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou sujeito de pesquisa clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta anormal no exame laboratorial), associada com o uso de um produto medicinal sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não” (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

3.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do software SPSS (*Statistical Package for the Social Science- IBM*), versão 20.0.

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e proporções e as análises de associações entre elas foi realizada com aplicação do teste de qui-quadrado. As variáveis quantitativas contínuas foram apresentadas com suas médias e desvios padrão. A comparação entre as médias foi realizada após análise de distribuição dos dados, com aplicação do teste de *Shapiro Wilk*. Nas situações de distribuição normal foi aplicado teste *T-Student* ou ANOVA e naquelas situações não paramétricas os testes de *Kruskal Wallis* ou *Mann Whitney U*. Todos os testes foram aplicados considerando um nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%.

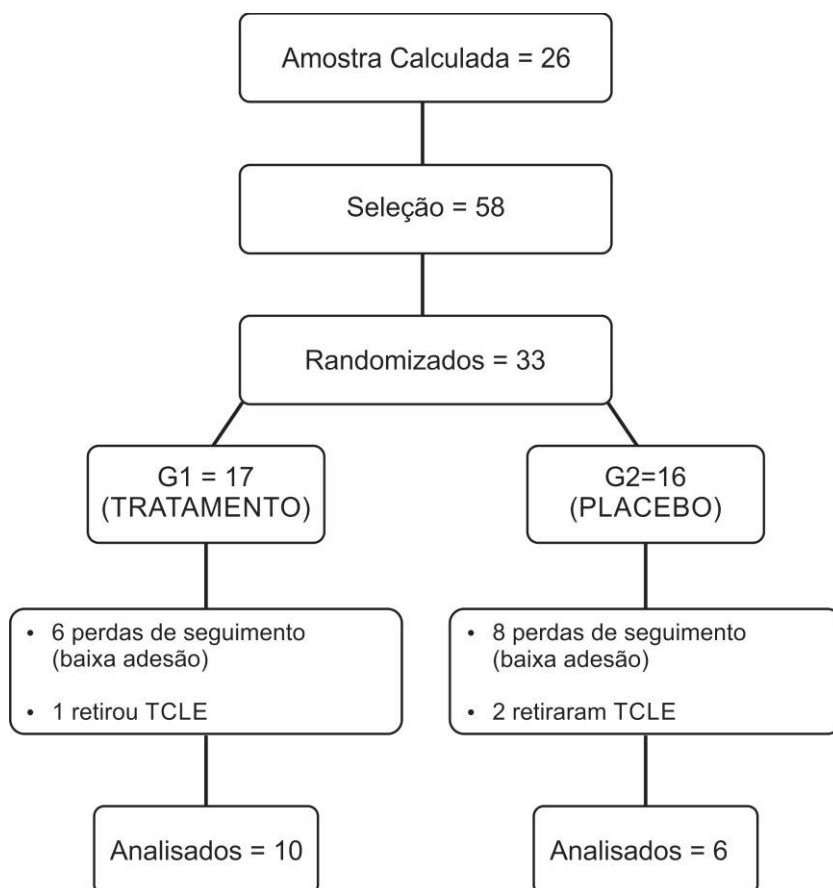
Foi realizada análise considerando a intenção de tratar. A análise de intenção-de-tratar admite a falta de adesão e também os possíveis desvios de orientação e possibilita análise de efetividade em vez de investigações explanatórias de eficácia, ao aproximar o ensaio da prática clínica de rotina.

Para análise do VASI, consideraram-se tanto os valores médios de repigmentação em cada visita, para cada grupo (análise intra-grupo), quanto a proporção de repigmentação em cada grupo, em porcentagens.

4 RESULTADOS

O diagrama de fluxo do estudo encontra-se na figura 6.

Figura 6 – Diagrama de Fluxo de estudo – Goiânia 2014.



Fonte: Arquivo próprio

Os participantes foram randomizados em dois grupos (1 e 2), sendo que o grupo 1 foi o de tratamento e o grupo 2 o placebo. A composição foi de 17 (51,5%) pacientes no grupo 1 (G1) e 16 (48,5%) no grupo 2 (G2).

Do total da amostra de 33 pacientes, 10 (30,3%) eram do sexo masculino e 23 (69,7%) do sexo feminino. A idade média foi de 43,6 no G1 e 44,3 anos no G2. Todos os pacientes, em ambos os grupos, estavam com níveis pressóricos dentro dos valores de normalidade. Não houve diferença entre os grupos com relação ao Índice de Massa Corpórea (IMC). Todos os voluntários foram classificados, quanto ao diagnóstico, com vitiligo generalizado. A maioria (90,9%) relatou já ter feito tratamento

prévio para a doença. Quanto ao antecedente familiar de vitiligo, 17 pacientes (51,5%) o apresentavam no total (Tabela 1). Com relação à atividade laboral, todos os participantes, à exceção de um feirante, referiram profissões que não se relacionavam à fotoexposição.

Tabela 1 – Caracterização da amostra do início do estudo. Goiânia, 2014.

	G 1		G 2		p
	Média	Desvio	Média	Desvio	
Idade	43,6 (20 ---	± 13,3	44,3 (26 ---	± 11,2	0,87
PAS	121,0	±	123,1	± 18,1	0,
PAD	79,7	±	80,4	± 10,6	0,
IMC	26,1	± 4,7	26,7	± 4,7	0,75
	n	%	n	%	p
Sexo					
Masculino	4	23,	6	37,5	0,
Feminino	13	76, 5	10	62,5	
Cor da pele					
Branca	11	64,	12	75,0	0,
Não branca	6	35, 2	4	25,0	
Escola					0,
Fundamenta	5	29,	4	25,0	
Médio	9	52,	8	50,0	
Superior	3	17, 6	4	25,0	
Fototipo					0,
II	2	11,	1	6,2	
III	10	58,	11	68,8	
IV	5	29,	2	12,5	
V	-	-	2	12,5	
Tratamen to prévio					0, 51
Não	1	5,9	2	12,5	
Sim	16	94, 1	14	87,5	
Vitilig o					0, 87
Não	8	47,	8	50,0	
Sim	9	52,	8	50,0	

Não houve variação estatisticamente significativa nas características sócio demográficas dos grupos, o que demonstra que os mesmos foram semelhantes perante a análise.

Os valores do VASI em cada visita foram mensurados e avaliados separadamente em ambos os grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das médias, desvios padrão dos valores do VASI e proporção de repigmentação em cada visita e por grupo, Goiânia, 2014. (n=33).

	G1 (Tratamento)		G2 (Placebo)		p*
	Média ±	Re pi	Média ±	Re pi	
VASI 1	8,2 ± 6,4 (4,9 – 11,5)	-	7,9 ± 4,7 (5,4 – 10,5)	-	0, 85
VASI 2	6,0 ± 4,6 (3,6 – 8,4)	26 ,8	8,0 ± 4,8 (5,4 – 10,5)	-1,3	0, 24
VASI 3	5,6 ± 4,1 (3,5 – 7,7)	31 ,7	7,8 ± 4,8 (5,3 – 10,3)	1,3	0, 70
VASI 4	5,4 ± 4,1 (3,3 – 7,5)	39 ,1	7,7 ± 5,2 (4,9 – 10,5)	2,6	0, 18

*Teste T-*student* amostras independentes (VASI entre grupos)

Inicialmente, ambos os grupos apresentavam valores médios de VASI semelhantes. Entretanto, no grupo 1 estes valores sofreram maior redução ao longo da análise quando comparados ao grupo 2, que permaneceu com valores semelhantes na última avaliação (V4). (Tabela 2). Não houve variação estatisticamente significativa do VASI entre os grupos ($p > 0,05$). A distribuição das médias de avaliação do VASI nos grupos do estudo pode ser visualizada na figura 7.

Figura 7 - Distribuição das médias de avaliação do VASI segundo o grupo. Goiânia, 2014.

Fonte: Arquivo próprio

Em relação à repigmentação, enquanto G1 repigmentou progressivamente, G2 apresentou despigmentação (-1,3%) de V1 para V2 e repigmentação muito discreta nas demais visitas (1,3% de V2 para V3 e 2,6% de V3 para V4) (tabela2).

A proporção de repigmentação em cada grupo também foi mensurada (tabela 3) (figura 8). A taxa de repigmentação do G1 (13 pacientes; 76,4%) foi superior à do G2 (6 pacientes; 37,5%). Dentre as proporções, houve despigmentação mais expressiva no G2 (10 pacientes; 62,5%), quando comparada ao G1 (4 pacientes; 23,5%), que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Também pôde ser observada melhora significativa da pigmentação (de 50 a 75%) em maior quantidade de pacientes do G1 (6 pacientes; 35,4%), em relação ao G2 (1 paciente; 6,2%), com $p=0,05$.

Segundo Adauwiyah *et al* (ADAUWIYAH, 2010; SURAIYA, 2010) a avaliação de eficácia pode ser categorizada de acordo com a abordagem médica global (Tabela 3). Neste caso, observamos que em 52,9% dos pacientes do G1 houve melhora significativa ou moderada de repigmentação, enquanto que em G2 observou-se apenas 18,7%.

Tabela 3 – Categorização da repigmentação segundo o VASI e os grupos. Goiânia, 2014. (n=33).

	G1		G2		TOTAL		p*
	n	%	n	%	n	%	
Despigmentação (-75% -- 0)	4	23,5	10	62,	14	42,4	0,03
Melhora significativa (50% ---	6	35,	1	6,	7	21,2	0,05
Melhora moderada (25%	3	17,	2	12,	5	15,2	0,72
Pouca melhora (1%	4	23,	3	18,	7	21,2	0,76
TOTAL	17	51,	16	48,	33	100	-

* Teste qui-quadrado

Figura 8 - Categorização do VASI (repigmentação) segundo os grupos. Goiânia, 2014.

Fonte: Arquivo próprio.

Ainda em relação ao VASI, a avaliação intra-grupos demonstrou melhora evidente e significativa no G1, desde a primeira intervenção ($p < 0,05$) (tabela 4). No G2 a variação do VASI ao longo do estudo não foi significativa ($p < 0,05$).

Tabela 4 - Avaliação intra-grupos da eficácia da droga de estudo segundo aplicação do VASI em quatro visitas clínicas. Goiânia, 2014. (n=33)

	G1			G2 (n=16)		
	Média	Desvio	p*	Média	Desvio	p*
VASI 1	8,2	±6,4 (4,9 – 11,5)	-	7,9	±4,7 (5,4 – 10,5)	-
VASI 2	6,0	±4,6 (3,6 – 8,4)	0,0 20	8,0	±4,8 (5,4 – 10,5)	0,8 67
VASI 3	5,6	± (3,5 – 7,7)	0,0	7,8	±4,8 (5,3 –	0,7
VASI 4	5,4	±4,1 (3,3 – 7,5)	0,0 10	7,7	±5,2 (4,9 – 10,5)	0,7 04

* Teste T- *student* para amostras pareadas (intra-grupo)

A análise das variáveis do estudo em relação ao VASI no G1 (tabela 5) e G2 (tabela 6) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

G1						
	VASI 1		P	VASI 4		p*
	Média	Desvio Padr		Méd	Desvio Padr	
Sexo						
Masculino	7,6	±2,3	0,75	5,0	±	0,80
Feminino	8,8	±7,1		5,9	±	
Faixa etária						
>= 40 anos	6,3	±3,8	0,30	4,9	±	0,74
< 40 anos	9,7	±7,1		6,1	±	
Fototipo						
II	12,2	±10,		11,	-	
III	9,3	±6,4	0,38	5,8	±	0,51
IV	5,4	±3,9		4,1	±	
Tratamento prévio						
Sim	8,5	±6,4	0,93	5,6	±	-
Não	8,0	-		-	-	
Escolaridade						
Fundamental	11,0	±7,4		5,0	±	
Médio	8,0	±4,6	0,09	8,6	±	0,43
Superior	5,1	±2,9		5,5	±	
Estresse						
Sim	8,2	±5,5	0,68	6,4	±	0,44
Não	10,0	-		10,	-	
Tempo de						
>= 19 anos	7,3	±7,2	0,83	5,5	±	0,92
< 19 anos	8,1	±6,7		5,8	±	
Adesão tratamento tópico						
>= 80%	3,1	±3,6	0,32	11,	-	0,12
< 80%	8,0	±6,0		3,4	±	
Adesão tratamento						
>= 80%	6,5	±5,7	0,78	5,9	±	-
< 80%	7,7	±7,0		-	-	

*Teste T-student/ ** ANOVA

G2						
	VASI			VASI 4		
	Média	Desvio	p	Média	Desvio	p*
Sexo						
Masculino	8,4	±6,7	-	13,5	±	0,05
Feminino	7,7	±3,5		5,9	±	
Faixa etária						
>= 40 anos	7,8	±3,9	0,9	6,0	-	0,64
< 40 anos	8,1	±6,3		8,9	±	
Fototipo						
II	6,5	-		-	-	
III	8,0	±4,1	0,8	8,4	±	-
IV	10,7	±11,6		-	-	
V	5,4	±2,0		-	-	
Tratamento prévio						
Sim	7,3	±4,0	0,1	9,2	±	0,44
Não	12,2	±9,5		4,5	-	
Escolaridade						
Fundamental	10,7	±5,9		5,3	±	
Médio	8,4	±4,2	0,1	12,5	±	0,403
Superior	4,3	±2,8		7,5	±	
Estresse						
Sim	7,9	±4,7	-	8,4	±	-
Não	-	-		-	-	
Tempo de						
>= 19 anos	7,6	±4,2	0,5	6,4	±	0,16
< 19 anos	9,4	±7,5		12,5	±	
Adesão ao tratamento						
>= 80%	9,7	±8,0	0,9	9,8	±	-
< 80%	9,8	±4,8		-	-	
Adesão ao tratamento						
>= 80%	12,2	±5,6	0,1	9,8	±	-
< 80%	6,7	±1,6		-	-	

*Teste T-student / **ANOVA

A adesão ao uso tópico da medicação ficou abaixo do ponto definido de 80%, em ambos os grupos. As principais queixas relacionadas ao produto nesta

a apresentação oral foi mais aceita.

Não houve associação da adesão ao uso da medicação, nas duas apresentações, com a repigmentação nos grupos (tabelas 5 e 6).

A fotoexposição ocorreu de forma irregular em ambos os grupos e sua análise também não demonstrou alterações significativas. Não houve associação da fotoexposição com os valores médios do VASI nos grupos, seja no início (com 6 semanas) ou ao final (com 22 semanas).

Seguem algumas fotos de pacientes do G1 e G2 (figuras 9 e 10), nas visitas V1 e V3.

Figura 9 – Foto clínica – EML, G2 (Placebo)

Fonte: Arquivo Próprio

Figura 10 – Foto Clínica – MNL, G1 (Tratamento)

Fonte: Arquivo Próprio

Os resultados dos exames laboratoriais para avaliação da segurança no uso do produto, nas doses e apresentações propostas, não evidenciaram alterações clinicamente significativas.

A tolerabilidade foi avaliada pela observação dos eventos adversos (EA) ocorridos ao longo do estudo, que foram os seguintes: eritema, ardor, descamação, prurido, náuseas, epigastralgia e plenitude pós-prandial (tabelas 7 e 8). Os EA provavelmente se relacionaram ao uso da medicação. No caso de eritema, ardor e prurido, ao uso tópico, e náuseas, epigastralgia e plenitude pós-prandial ao uso oral. Não foram observadas queimaduras nem reações cutâneas de hipersensibilidade.

O evento adverso mais observado na apresentação tópica foi o eritema, seguido de prurido, ardor e descamação. Na apresentação oral, náuseas, epigastralgia e plenitude pós-prandial ocorreram em número semelhante de pacientes.

Nos casos de eritema e ardor, os pacientes foram orientados a suspender temporariamente a medicação tópica (uma semana), com melhora espontânea. Apenas uma paciente do G1 necessitou do uso de corticosteroide tópico de média potência para o controle do eritema, que era mais intenso. Nos pacientes que apresentaram prurido foram prescritos emolientes, também com melhora.

Já no caso dos pacientes que se queixaram de náuseas e epigastralgia foram prescritos dimenidrato 100 mg (Dramin[®]) e omeprazol 20 mg, respectivamente, com melhora dos sintomas.

Tabela 7 - Eventos adversos (EA) da medicação tópica, Goiânia, 2014.

EVENTO ADVERSO	Número de pacientes	
	G1	G2
Eritema	10	2
Ardor	4	1
Descamação	1	-
Prurido	5	1

Tabela 8 - Eventos adversos (EA) da medicação oral, Goiânia, 2014.

EVENTO ADVERSO	Número de pacientes	
	G 1	G 2
Náuseas	1	-
Epigastralgia	1	1
Plenitude pós- prandial	1	1

A ocorrência dos eventos adversos não comprometeu o andamento do estudo e não houve retirada de paciente devido aos mesmos.

Após a randomização, houve 14 perdas de pacientes por falta de adesão (6 pacientes em G1 e 8 em G2) e 2 retiradas de TCLE (um em cada grupo).

A perda de quantidade significativa de pacientes se deu por falta de adesão, provavelmente pela cronicidade da doença e repigmentação lenta, características do vitiligo. A maioria dos pacientes já tinha antecedente de tratamentos prévios e muitos criaram expectativas aumentadas de melhora rápida. Além disso, a questão da fotoexposição diária foi preponderante em alguns casos de perda de adesão, pois muitos pacientes tinham atividade laborativa e não dispunham do tempo necessário para a mesma.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi conduzido para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do BGT em pacientes adultos portadores de vitiligo e seguiu a metodologia descrita anteriormente.

Há na literatura estudos sobre o BGT, sendo os mais expressivos o de fase pré-clínica, para avaliação da sua toxicidade aguda (CUNHA, 2008) e o de avaliação clínica toxicológica (LEÃO, 2005). Ambos confirmaram sua baixa toxicidade (em animais de laboratório e seres humanos) e sua tolerabilidade a longo prazo.

Também consta na literatura estudo cienciométrico sobre o BGT, que avalia várias publicações sobre o tema (PAULA, 2012; ROSA, 2012; SANTANA, 2012).

Dentre estas, não se observa alguma que avalie a eficácia do BGT em seres humanos.

Nosso estudo se propõe a complementar os dados já existentes na literatura sobre o BGT e apresenta metodologia de maior evidência científica, o ensaio clínico randomizado. Este é o ponto forte deste estudo, pois visa complementar os dados da literatura científica sobre o BGT.

A eficácia do BGT, que foi avaliada pela aplicação do VASI, não foi confirmada estatisticamente ($p > 0,05$). As avaliações inter e intra-grupo não demonstraram diferença do VASI no decorrer do estudo (V0 – V4) e ambos os grupos (tratamento e placebo) repigmentaram com a intervenção proposta (BGT + fotoexposição). Possíveis explicações para este resultado seriam o tamanho da amostra, pequeno (16 pacientes foram analisados, no total), e o curto prazo de acompanhamento (22 semanas). Ensaio clínico recentes associando psoraleno e fototerapia apresentaram amostras maiores, de 40 e 45 pacientes, respectivamente, e tempo de acompanhamento de 6 meses, sendo que concordaram entre si com a curta duração do tratamento (BANSAL, 2013; EL MOFTY, 2013, GARG, 2013; SAHOO, 2013).

Cabe neste ponto discussão sobre o aumento da dose diária da medicação. Há estudos demonstrando o uso de doses mais elevadas, de até 4 comprimidos/ dia (ou

1200miligramas/dia) (LEÃO, 2005; AZAMBUJA, 1981). O aumento da dose diária poderia aumentar a eficácia da medicação.

O VASI é método consagrado na literatura para avaliação do tratamento do vitiligo e foi descrito primeiramente por Hamzavi *et al*, em 2004 (HAMZAVI, 2004). Em 2012, Alghamdi *et al* o classificou como método semi - objetivo e sensível, de fácil execução, mas que necessita de profissional experiente na sua execução, pois apresenta componente de subjetividade na quantificação da superfície corporal acometida e da despigmentação (ALGHAMDI, 2012).

No presente estudo o VASI foi aplicado em todas as visitas clínicas pela mesma dermatologista e, após, foi reaplicado de forma cega a partir das fotos, sendo que não houve diferença significativa entre as duas avaliações. Há na literatura descrição deste método de reaplicação do VASI para aumentar a confiabilidade e eficácia da técnica (KOMEN, 2014).

Outro ponto que deve ser levado em consideração é o fato de que em ambos os grupos houve orientação semelhante de fotoexposição gradativa. Apesar de ter sido irregular nos dois grupos, a adesão à fotoexposição não se associou com as alterações do VASI no início e fim do estudo.

A helioterapia é uma das formas de tratamento mais simples e antigas para o vitiligo, além de ter fácil aceitação e baixo custo (STEINER, 2004). Além disso, a ação farmacológica das furocumarinas presentes no BGT depende de ativação pela luz ultravioleta, o que lhe confere propriedades fotodinâmicas (POZETTI, 2005). Sendo assim, ambos os grupos se beneficiaram da fotoexposição. Neste ponto é importante frisar a sazonalidade na melhora do vitiligo, que é mais evidente nos meses mais quentes do ano, devido à maior exposição solar.

O fato da adesão ao medicamento não ter se associado à repigmentação nos grupos demonstra que os pacientes utilizaram as apresentações de forma semelhante no decorrer do estudo, apesar das inúmeras queixas quanto ao uso tópico.

Outro fator que pode ter influenciado nos resultados dos grupos deste estudo é o efeito placebo. Pesquisa recente observou que o efeito placebo é um modelo interessante de interação cérebro – mente – corpo e elucida como as expectativas dos pacientes e a qualidade da relação médico-paciente podem influenciar na eficácia de intervenções terapêuticas (COLLOCA, 2014). Isto porque é bem estabelecido que o vitiligo tem cunho emocional (MANOLACHE, 2007; BENEÀ,

2007) e o próprio fato do doente comparecer às consultas periodicamente, aliado ao contato com a equipe

médica e de enfermagem, traria a sensação de conforto e bem-estar, o que proporcionaria melhora clínica subsequente. Em contrapartida, o estresse emocional foi uma das variáveis analisadas no estudo e não demonstrou alteração significativa quando comparada ao VASI na V1 e V4.

Em relação à segurança, os exames laboratoriais de todos os pacientes permaneceram sem alterações significativas durante a intervenção.

Os estudos que comprovam a eficácia da associação psoraleno + fotoexposição (PSORASOL) para o tratamento do vitiligo são escassos na literatura, principalmente após o advento da fototerapia (UVA e UVB-NB), quando passou a ser de segunda linha. Pathak, em 1984, avaliou a eficácia dos psoralenos 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e 4,5',8-trimetilpsoraleno (TMP), associados a fotoexposição, com melhora clínica relevante nos pacientes avaliados (PATHAK, 1984) e Whitton, em revisão de 2008, concluiu que os estudos até então avaliados de PUVA oral x placebo foram pouco descritivos e não apresentaram benefícios a longo prazo de tais intervenções (ASHCROFT, 2008; GONZALEA, 2008; WHITTON, 2008).

Por outro lado, há vários estudos que comprovam a eficácia da associação psoraleno + fototerapia (PUVA ou P-NBUVB) (BANSAL, 2013; GARG, 2013; LEONE, 2011; PACIFICO, 2011; SAHOO, 2013).

Confrontando estes dados da literatura com o nosso estudo, é fato que houve melhora clínica (repigmentação) no grupo que usou a medicação, de forma estatisticamente significativa e em consonância com os demais estudos descritos.

Sendo assim, em países como o Brasil, onde ainda há carência de serviços médicos de referência, a associação PSORASOL é relevante e se torna, em muitas situações, uma das poucas opções disponíveis.

Com relação aos eventos adversos, o presente estudo encontrou resultados semelhantes ao da literatura. Eritema é o efeito colateral mais frequente e pode variar desde um avermelhamento da pele até a formação de bolhas e necrose. Outros efeitos colaterais incluem prurido, náuseas e vômito. O prurido é frequentemente controlado com emolientes e eventualmente com esteroides tópicos, e as náuseas com o

fracionamento da medicação (STEINER, 2004). Estudo de avaliação toxicológica preliminar do BGT não demonstrou alterações significativas (LEÃO, 2005).

O grande número de perdas de seguimento em relação ao total de pacientes randomizados no início do estudo se deu pela baixa adesão. Isso porque o vitiligo é doença crônica e sem terapia totalmente eficaz. A maioria dos pacientes do estudo já tinha sido submetida a tratamentos prévios, sem sucesso, inclusive com a própria mamacadela. Muitos se sentiram desanimados com a lenta melhora das lesões e, ao não perceberem resultados satisfatórios, resolveram descontinuar o tratamento.

Outro fator importante na baixa adesão ao tratamento foi provavelmente a falta de apoio multiprofissional especializado. O vitiligo é doença estigmatizante e de relevante impacto psicológico, que afeta pacientes de todas as classes sociais. Problemas pessoais e sócio-econômicos interferem positivamente no manejo da doença. A presença de profissionais como psicólogos, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, dentre outros, seria interessante no tratamento e acompanhamento destes doentes, para aumento da adesão e conseqüentemente melhora das lesões de vitiligo.

Vale lembrar, entretanto, que se trata de produto fitoterápico originário de extrativismo de reserva vegetal e que, embora sustentado, ainda assim está sujeito a variações das condições edafoclimáticas, dentre outros possíveis fatores interferentes. Estas incluem aspectos que afetam na produção do(s) princípio(s) ativo(s) que, dentre outros, incluem aqueles nutricionais de solo, relevo e umidade relativa do ambiente assim como, da expressão química da planta, notadamente conhecidos por influenciar na sazonalidade da expressão do metabolismo secundário das plantas. Conseqüentemente, um fitoterápico de qualidade é obtido quando todas as etapas de processamento da matéria-prima ativa vegetal e manufatura do produto final conservam o constituinte ativo e as substâncias sinérgicas (SCHIMIDT, 1984). Os programas de cultivo servem, portanto, para assegurar o fornecimento contínuo da matéria-prima vegetal ativa necessária para sua produção a fim de evitar variação biológica entre os lotes de um mesmo fitoterápico (FARNSWORTH, 1997).

Este estudo prevê desdobramentos futuros no âmbito do tratamento do vitiligo, principalmente em relação aos fitoterápicos. Há necessidade de avaliações com maior número de pacientes e com outras formulações.

6 CONCLUSÃO

Houve melhora clínica estatisticamente significativa no grupo intervenção em relação ao grupo placebo, no que diz respeito à repigmentação das lesões de vitiligo.

Por ser estudo pioneiro e apresentar amostra pequena, são necessárias avaliações com maior número de pacientes e período mais longo de acompanhamento.

O *Brosimum gaudichaudii* Trécul é droga segura e bem tolerada no tratamento do vitiligo, tanto na apresentação tópica como na sistêmica, sendo eficaz na repigmentação das lesões.

A associação BGT + fotoexposição é alternativa importante no tratamento do vitiligo em países tropicais e/ou em desenvolvimento, pois é tratamento acessível e de fácil aceitação.

A formulação tópica (pomada) do BGT teve menor adesão pelos pacientes quanto comparada à sistêmica (comprimido), devido a características próprias como odor e viscosidade. Faz-se necessária reformulação da pomada para melhor aceitação do produto junto ao mercado consumidor.

Observou-se maior incidência de eventos adversos no grupo que utilizou a medicação (BGT), sendo eritema o mais comum.

Este estudo foi patrocinado pelo laboratório SAUAD, de Bonfinópolis, Goiás, Brasil, detentor da patente do BGT, que já possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O estudo em questão representa um avanço no tratamento do vitiligo, pois se propôs a avaliar um psoraleno proveniente do cerrado brasileiro. Por tratar-se de doença com grande estigma social e impacto estético relevante, o vitiligo ainda carece de opções terapêuticas eficazes e seguras a longo prazo.

Apesar de não ter concluído a eficácia do *Brosimum gaudichaudii* Trécul, o estudo demonstrou que esta é medicação segura e bem tolerada, com poucos efeitos colaterais. São necessários mais estudos para avaliar seu uso a longo prazo, com maior número de participantes, apesar de já ser utilizada há vários anos no Brasil, com sucesso, no tratamento do vitiligo.

Vale ressaltar ainda, a necessidade de estudos futuros relativos a sazonalidade da expressão dos psoralenos como parte do metabolismo secundário da planta BGT no decorrer do ano, cuja seiva corresponde a cerca de 90% da composição do comprimido. Incluem-se em tais estudos, as características de solo e seus recursos minerais e hídricos disponíveis para a planta que influem diretamente na composição final do teor de psoralenos na sua seiva e, por conseguinte, na dose ativa do produto destinado à terapêutica do vitiligo.

Será reportada ao laboratório a necessidade de reformulação da pomada, que se apresentou com baixa adesão pelos pacientes.

Seria interessante, nos Serviços de Saúde que tratam vitiligo, a presença de equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais.

Este é um estudo pioneiro e prevê desdobramentos futuros no extenso rol de tratamentos do vitiligo. Além disso, servirá como base para estudos posteriores sobre a medicação, isoladamente, ou em associação com outras drogas.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAUWIYAH, J.; SURAIYA, H. H. A retrospective study of narrowband-UVB phototherapy for treatment of vitiligo in Malaysian patients. **Medical Journal of Malaysia**, v. 65, n.4, p. 297-299, 2010.

ALGHAMDI, K. M. et al. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- α agents. **Journal of Drugs Dermatology**, v.11, p.534-539, 2012.

ALGHAMDI, K. M.; KHURRUM, H. Metotrexate for the treatment of generalized vitiligo. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.21, n.4, p.423-424, out. 2013.

ALGHAMDI, K. M. et al. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 12, p. 1463- 1471, 2012.

ALIKHAN, A. et al. Vitiligo: a comprehensive overview Part I: Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work up. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.65, n.3, p.473-491, 2011.

ARDIGO, M. et al. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.21, p.1344-1350, 2007.

AZAMBUJA, R. Tratamento de vitiligo. **Brasília Médica**, v.18, n.3/4, p.5,1981.

AZULAY, D. Dermatologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

BAKIS-PETSOGLU, S.; LE GUAY, J. L.; WITTAL, R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v.161, p. 910-917, 2009.

BANSAL, S.; SAHOO, B.; GARG, V. Psoralen – narrowband UVB phototherapy for the treatment of vitiligo in comparison to narrowband UVB alone. **Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine**, v. 29, p. 311-317, 2013.

BARNETSON, R. S. et al. [Nle4-D-Phe7]- α -melanocyte stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers. **Journal of Investigative Dermatology**, v.126, p.1869-1878, 2006.

BLEEHEN, S. S.; ANSTEY, A. V. Disorders of skin colour. In: BURNS T.; BREATHNACH S.; COX N.; GRIFFITHS C. **Rook's textbook of Dermatology**. Malden: Blackwell; 2004.

BRASILEIRA, C.F. Cura do vitiligo vem do cerrado. [cited 2013 15/fevereiro/2013];
Available from: http://www.revistafator.com.br/ver_noticia.php?not=131934

BYSTRYN, J. C.; FRIEDMAN, R. J.; KOPF, A. Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. **Archives of Dermatology**, v. 123, p. 1053- 1055, 1987.

CHANDRASHEKAR, L. Dermatoscopy of blue vitiligo. **Clinical Experimental of Dermatology**, v.34, p.e125-e126, 2009.

CHIAVERINI, C.; PASSERON, T.; ORTONNE, J. P. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 16, p. 137-138, 2002.

COLLOCA, L. et al. Reevaluating the placebo effect in medical practice. **Zeitschrift fur Psychologie**, v. 222, n. 3, p. 124-127, 2014.

COLUCCI, R.; LOTTI, T.; MORETTI, S. Vitiligo: an update on current pharmacotherapy and future directions. **Expert Opinion of Pharmacotherapy**, v. 13, n. 13, p. 1885- 1899, 2012.

COUTINHO, E. S. F; CUNHA, G. M. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n.2, p. 146-151, 2005.

CUNHA, L. C. et al. Acute toxicity of *Brosimum gaudichaudii* Trécul root extract in mice: determination of both approximate and median lethal doses. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.4, out / dez, p. 532-538, 2008.

DOLATSHAHI, M. et al. Life quality assessment among patients with vitiligo: comparison of married and single patients in Iran. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology**, v.74, n.6, p. 700 – 705, 2008.

EL MOFTY, M. et al. Broadband ultraviolet A* vs. psoralen ultraviolet A in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 38, p. 830 – 835, 2013.

EUROPEAN DERMATOLOGIC FORUM. **Guidelines for vitiligo**. Berlim, 2011. 43p.

EZZEDINE, K. et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 23, n. 3, p. e1-e13, 2012.

FALABELLA, R.; BARONA, M. I. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 22. n. 1, p. 42-65, 2009.

FARNSWORTH, N. R. Testando plantas para novos remédios. In: Wilson E. O. Biodiversidade. Rio de Janeiro: Nova Fronteira. 1997. p. 107-125.

FELSTEN, L. M.; ALIKHAN, A.; PETRONIC-ROSIC, V. Vitiligo: a comprehensive overview part II: treatment options and approach to treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, p. 493-495, 2011.

FORSCHNER, T. B.; STOCKFLETH, E. Current state of vitiligo therapy - evidence-based analysis of the literature. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v.5, n. 6, p. 467-475, 2007.

GARGOOM, A. et al. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. **Internal Journal of Clinical Pharmacology Research**, v. 24, p. 11-14, 2004.

HALDER, R. R.; TALIAFERRO, S. J. Vitiligo. In: WOLF, K.; GOLDSMITH, L.; KATZ, S.; GILCHREST, B.; PALLER, A.; LEFELL, D. **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. New York: McGraw-Hill; 2008.

HAMZAVI, I. et al. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo, using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. **Archives of Dermatology**, v. 140, n. 6, p. 677-683, 2004.

HANN, S. K.; LEE, H. J. Segmental vitiligo: clinical finding in 208 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, p. 671-674, 1996.

HANN, S. K.; CHUN, W. H.; PARK, Y. K. Clinical characteristics of progressive vitiligo. **Internal Journal of Dermatology**, v. 36, p. 353-355, 1997.

HONG, C. K. et al. Clinical analysis of hearing levels in vitiligo patients. **European Journal of Dermatology**, v. 19, p. 50-56, 2009.

HÖNIGSMANN H. et al. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. In: FREEDBERG, I.M.; EINZEN, A.Z.; WOLFF, K.; AUSTEN, K. F.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I. **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2477-2493.

GUPTA, A. K.; ANDERSON, T. F. Psoralen photochemotherapy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 17, n. 5 Pt1, p. 703-734, 1987.

GUPTA, A. K. et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: a clinical and immunopathologic analysis. **Archives of Dermatology**, v. 126, p. 339-350, 1990.

IWANAGA, K. et al. Furanocoumarin derivatives in Kampo extract medicines inhibit cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 8, p. 1286-1294, 2010.

KAPOOR, R.; PHISKE, M. M.; JERAJANI, H. R. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. **British Journal of Dermatology**, v. 160, p. 861-863, 2009.

KOMEN, L. et al. The VASI and the VTEF assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. **British Journal of Dermatology**, 2014. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13432/abstract>. Acesso em 21/11/2014.

KRAEMER, C. K. **Determinação da dose fototóxica mínima na terapia com psoraleno e UVA (PUVA)** [Dissertação]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.

KYRIAKIS, K. P. et al. Case detection rates of vitiligo by gender and age. **Internal Journal of Dermatology**, v. 48, p. 328-329, 2009.

LADDHA, N. C.; DWIVED, M.; MANSURI, M. S. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. **Experimental Dermatology**, v. 22, p. 245-250, 2013.

LEÃO, A. R. et al. Avaliação clínica toxicológica preliminar do Viticromin® em pacientes com vitiligo. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, n. 1, p. 15-23, 2005.

LOMBELLO, L. F. **Crianças com vitiligo: um estudo clínico e comparativo entre dois tipos de tratamento** [Dissertação]. Universidade Estadual de Campinas, 2002.

LOTTI, T.; BERTI, S.; MORETTI, S. Vitiligo therapy. **Expert Opinion of Pharmacotherapy**, v. 10, p. 2779-2785, 2009.

MANOLACHE, L.; BENEÀ, V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 7, p. 921-928, 2007.

MASON, C. P.; GAWKRODGER, D. J. Vitiligo presentation in adults. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 30, n. 4. p. 344-345, 2005.

NORDLUND, J. J.; MAJUMDER, P. P. Recent investigations on vitiligo vulgaris: advances in clinical research. **Dermatology Clinics**, v. 15, p. 69-78, 1997.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. **IV Conferência Pan-americana para harmonização da regulamentação farmacêutica**. República Dominicana, 2005, 88p.

PACIFICO, A.; LEONE, G. Photo (chemo) therapy for vitiligo. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**, v. 27, p. 261-267, 2011.

PATAK, M. A.; MOSHER, D. B.; FITZPATRICK, T. B. Safety and therapeutic effectiveness of 8-methoxypsoralen, 4, 5, 8-trimethylpsoralen, and psoralen in vitiligo. **National Cancer Institute Monograph**, v. 66, p. 165-173, 1984.

PATEL, N. S.; PAGHDAL, K. V.; COHEN, G. F. Advanced treatment modalities for vitiligo. **Dermatology Surgery**, v. 38, p. 381-191, 2012.

PARISCHA, J. S.; KHAITAN, B. K. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. **Internal Journal of Dermatology**, v. 32, p. 753-757, 1993.

PARSAD, D.; KANWAR, A. J. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 22, p. 487- 488, 2009.

PARSAD, D.; PANDHI, R.; JUNEJA, A. Effectiveness of oral *Ginkgo biloba* in treating limited, slowly spreading vitiligo. **Clinical Experimental Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 285-287, 2003.

POZETTI, G. L. Chemical study of *Brosimum gaudichaudii* Trécul. 1. Isolation and identification of bergapten, and psoralene from the roots of *Brosimum gaudichaudii* Trécul. **Revista da Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araraquara**, v. 3, n. 2, p. 215-223, 1969.

POZETTI, G. L. *Brosimum gaudichaudii* Trécul (*Moraceae*): da planta ao medicamento. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 26, n. 3, p.8, 2005.

RADAKOVIC-FIJAN, S. et al. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, p. 814-817, 2001.

RADMANESH, M.; SAEDI K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. **Journal of Dermatology Treatment**, v. 17, p. 151-153, 2006.

REUTER, J.; MERFORT, I.; SCHEMPP, C. M. Botanicals in dermatology: an evidence- based review. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 11, n. 4, p. 247-267, 2010.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. E. **Dermatologia**. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

SANTANA, M. L. C; PAULA, E. R; ROSA, F. M. Estudo cienciométrico e etnobotânico sobre uma planta do cerrado: mama-cadela (*Brosimum gaudichaudii* Trécul). **Biofar – Revista Brasileira de Biologia e Farmácia**, v. 07, n. 2, p. 119-134, 2012.

SARACENO, R. et al. Monochromatic excimer light 308 nm in monotherapy and combined with topical khellin 4% in the treatment of vitiligo: a controlled study. **Dermatology Therapy**, v. 22, p. 391-394, 2009.

SAUAD FARMACÊUTICA. Disponível em <<http://sauad.com.br/viticromin.php>>. Acesso em: 19 abr. 2013.

SCHALLREUTER, K. U. et al. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. **Internal Journal of Dermatology**, v. 47, p. 743-753, 2008.

SCHIMIDT, P.C. **Phytopharmaceutical technology**. Boca Raton: CRC Press, 1989. 374p.

SITTART, J. A.; PIRES, M. C. **Dermatologia para o Clínico**. São Paulo: Lemos Editorial, 1997. 418p.

STEINER, D. et al. Vitiligo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 3, mai / jun, p. 335-351, 2004.

SZCZURKO, O. et al. *Ginkgo biloba* for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, p. 21-26, 2011.

TAIEB, A.; PICARDO, M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. **Pigment Cell Research**, v. 20, p. 27-35, 2007.

UESAWA, Y.; MOHRI, K. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of the inhibitory effects of furanocoumarin derivatives on cytochrome P450 3A activities. **Pharmazie**, v. 65, n.1, p. 41-46, 2010.

VAN DEN BOORN, J. G.; MELIEF, C. J.; LUITEN, R. M. Monobenzone-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 24, p. 673-679, 2011.

VARANDA, E. A. et al. Genotoxicity of *Brosimum gaudichaudii* measured by the Salmonella/microsome assay and chromosomal aberrations in CHO cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, n.2, p. 257-264, 2002.

WHITTON, M. E.; ASHCROFT, D. M.; GONZALEA, U. Therapeutic interventions for vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 713-717, 2008.

9 ANEXOS

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 286.402

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa permanece com conceito relevante, tendo em vista tratar de condição clínica de morbidade física e afetamento emocional importante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estes já haviam sido cumpridos previamente nos documentos originais e em resposta à pendências emitidas pelo CEP

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda apresentada é aceita por se mostrar adequada e coerente.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

Informamos que o pesquisador responsável deverá encaminhar a este Comitê, via Plataforma Brasil, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O Comitê pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 e suas complementares.

GOIANIA, 28 de Maio de 2013

Assinador por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Brosimum Gaudichaudii Trécul (Viticromin®) no Tratamento de Indivíduos Adultos Portadores de Vitiligo

Pesquisador: Jackeline Guera

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 5

CAAE: 08589012.0.0000.5078

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS ((HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFG))

Patrocinador Principal: SAUAD - INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA - EPP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 286.402

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação de uma emenda referente ao projeto de pesquisa "Estudo da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Brosimum Gaudichaudii Trécul (Viticromin®) no Tratamento de Indivíduos Adultos Portadores de Vitiligo."

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos descritos no documento original são mantidos, sendo apresentadas as seguintes modificações:

- Reafirmação da dosagem do produto teste a ser utilizada, na emenda mantém a dose de 400mg;
- Inclui detalhamento sobre a formulação do produto teste;
- Modifica o a apresentação do placebo para pomada, semelhante ao teste, contribuindo assim para diminuir viés da pesquisa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente emenda não modifica a texto sobre riscos e benefícios já apresentados no projeto anterior.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cepcufg@yahoo.com.br

ANEXO B - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii trécul* (Viticromin®) no tratamento de indivíduos adultos portadores de vitiligo

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii trécul* (Viticromin®) no tratamento de indivíduos adultos portadores de vitiligo**, que será realizada com pessoas com diagnóstico de vitiligo.

O principal objetivo dessa pesquisa é avaliar se o medicamento é eficaz e seguro para ser usado em quem tem vitiligo. Este estudo deverá ter a duração de 40 semanas (10 meses) e sua participação implicará em comparecer às consultas, em número de 7 (contando esta primeira), durante este período. O intervalo entre as consultas será de 6 semanas entre a consulta 1 e a consulta 2 e depois este intervalo será de 8 semanas.

Além disso, também serão necessários alguns exames de sangue, que serão realizados no início do estudo, no meio e ao final. A quantidade de sangue colhido em cada vez será em torno de 5 ml.

Em cada consulta serão aplicados alguns testes para avaliação da doença vitiligo e também serão fotografadas as manchas para que possamos acompanhar os resultados do tratamento.

Você também terá sua pressão arterial, seu peso e altura medidos.

Os participantes do estudo formarão dois grupos; um grupo vai receber o medicamento Viticromin 400mg e o outro grupo vai receber um comprimido exatamente igual ao medicamento, porém sem nenhuma ação sobre a doença (placebo). Não teremos controle sobre quem vai participar de um grupo ou do outro, pois será feito um sorteio. Você pode ser sorteado para um ou outro grupo. E também farão uso da pomada sobre as lesões do vitiligo. E também será solicitado que você tome banhos de sol com cuidado, registrando em um diário. Você deverá tomar 2 comprimidos logo após o café da manhã todos os dias e aplicar a pomada sobre os locais onde tiver mancha do vitiligo, sempre após as 18 horas, lembrando de retirar a pomada antes de qualquer exposição ao sol.

Todas as informações que colhemos (questionário e medidas) serão confidenciais, ou seja, o seu nome não será de forma alguma divulgado, havendo completo sigilo quanto aos seus dados.

Você terá direito ao acesso aos resultados de todos os seus exames e esses lhes serão entregues sempre que solicitado.

Não haverá benefícios pessoais e diretos pela sua participação, mas esperamos que o conhecimento sobre o tratamento do vitiligo possa ajudar as pessoas com a doença se o medicamento for eficaz.

Os procedimentos desse estudo apresentam riscos mínimos, mais relacionados à coleta de sangue que utilizará material individual, esterelizado e descartável e será feita por técnico habilitado. Outros riscos podem estar mais relacionados a desconfortos no momento da verificação da pressão arterial, medida de peso e altura.

A pressão arterial será verificada com aparelho eletrônico todas as vezes que você comparecer para consulta.

Além disso podem ocorrer queimaduras (primeiro grau) leves quando a exposição solar for feita sem retirar o produto ou sem proteção.

As fotografias realizadas durante as consultas preservarão sua identidade e somente serão feitas com a sua aprovação e concordância. Você pode escolher por participar do estudo e não realizar as fotografias.

Por favor aponte qual a sua opção abaixo:

SIM EU ACEITO PARTICIPAR DO ESTUDO E SER FOTOGRAFADO, PRESERVANDO O SIGILO DE MINHA IDENTIDADE;

NÃO, EU NÃO QUERO SER FOTOGRAFADO, MAS ACEITO PARTICIPAR DO ESTUDO.

Caso se sinta prejudicado de alguma forma em qualquer momento de sua participação deverá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Jackeline Gomes Guerra no endereço Primeira Avenida, S/N – Goiânia-Goiás, CEP 74605-050 – Departamento de Dermatologia ou pelos telefones: (62) 32096181 (das 8 as 12hs) e (62) 9979 2310.

E poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas - UFG Primeira Avenida, S/N - Setor Leste Universitário - 74.605-020 - Goiânia - Goiás (62) 32698338.

Os resultados das medidas realizadas serão informados para você no momento da coleta dos dados. O resultado final do estudo será apresentado para toda a comunidade universitária ao término de toda a análise.

Não haverá nenhuma despesa pessoal para participar desse estudo e também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa que venha a ter com sua participação, como transporte e alimentação, será ressarcida pelo patrocinador.

Você tem direito de pleitear indenização em caso de danos comprovadamente decorrentes de sua participação nesta pesquisa. Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados especificamente para este estudo e para artigos relacionados à própria pesquisa, não podendo ser utilizados para nenhuma outra pesquisa sem seu consentimento.

A sua participação é totalmente livre. Você tem a liberdade de não querer participar da pesquisa, parcialmente ou integralmente, e também de retirar o seu consentimento em qualquer momento durante o andamento do estudo. Sua recusa não causará nenhum tipo de constrangimento na sua relação com os pesquisadores responsáveis. Caso decida por participar, queremos desde já agradecer sua voluntariedade!

Eu, _____, declaro, por meio deste Termo, que aceito participar na pesquisa referente ao projeto intitulado **Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii* trécul (Viticromin®) no tratamento de indivíduos adultos portadores de vitiligo**, coordenado por Rafaela Bernardes Rodrigues.

Confirmo ter recebido cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Goiânia, de _____ de 20 ____

Nome do responsável

Assinatura responsável legal

Nome do Pesquisador

Assinatura Pesquisador

Testemunha 1

Assinatura Testemunha 1

Testemunha 2

Assinatura Testemunha 2

ANEXO C

ANEXO C.1. Ficha Clínica – Registro de Dados (primeira consulta – V0)

VISITA CLÍNICA 0 – SELEÇÃO - SEMANA ZERO

1. IDENTIFICAÇÃO:

DATA ____/____/____

1.1 Nome		
CÓDIGO		
O		
1.2 Sexo	_1_ Masculino	_2_ Feminino
1.3 Data de nascimento	____/____/____	
1.4 Escolaridade		
1.5 Profissão/ Ocupação		
1.6 Endereço:		
1.7 Telefones		

2 – DADOS CLÍNICOS:

2.1 Peso	Kg	2.2 Altura	m	2.3 IMC	Kg/m ²
2.4 Raça :	_1_ Branca	_2_ Não branca			
2.5 Fototipo:	_1_ FI	_2_ FII	_3_ FIII		
	4 FIV	_5_ FV			
2.6 Classificação	_1_ FOCAL	_2_ SEGMENTAR	_3_ GENERALIZADO		
2.7 Pressão arterial	PAS _____	PAD _____			

3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

	SIM	NÃ
Maior de 20 anos ?		
Virgem de tratamento ou um mês ou mais fora de tratamento ?		
Vitiligo estável há 1 ano ou mais ?		
Generalizado ou Localizado Segmentar ?		

* Todas as respostas devem ser positivas para continuar a elegibilidade. Uma resposta negativa exclui o candidato a participar do estudo.

4 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

	SIM	NÃ
Tratamento concomitante com corticosteróides ?		
Medicamentos que interferem na pigmentação ?		
Vitiligo focal?		
Portador de doenças tireoidianas?		
Tratamento no último mês com qualquer terapia dermatológica ?		
Portador de psoríase, portadores de hanseníase ?		

* Uma resposta positiva para qualquer uma das questões elimina o candidato para participar do estudo

5 – APLICAÇÃO E ASSINATURA DO TCLE:

[] sim em _____/_____/_____
 [] não → NÃO PARTICIPA DO ESTUDO

6. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:

6.1 Idade de início:	_ _ _ _ anos	
6.2 Duração da doença	_ _ _ _ meses	
6.3 Atividade da doença nos últimos 6 meses	_1_ Progressiva	_2_ Não progressiva
6.4 História de repigmentação prévia	_1_ NÃO	_2_ SIM
6.4.1 Como	_1_ Espontânea	_2_ Com tratamento _4_ Com tratamento +
	3 Com exposição solar	
6.5 Despigmentação em cicatrizes		
6.6 Associação com estresse	_1_ NÃO	_2_ SIM Qual tipo? _
6.7 Prurido prévio às lesões	_1_ NÃO	_2_ SIM
6.8 Vitiligo ocupacional?:	_1_ NÃO	_2_ SIM
6.9 Tratamentos prévios	_1_ NÃO	_2_ SIM Preencher tabela abaixo.

Tratamentos prévios

Avaliação do paciente Tipo de tratamento	Duração (semanas)	Melhora das lesões	
		S	N
CE tópicos			
CE sistêmicos			
Análogos vit. D			
Antioxidantes			
Imunomoduladores			
Fototerapia			
Fotoquimioterapia			
Outros:			
Outros:			

7.0 ANTECEDENTES PESSOAIS

7.1 Tireoidopatias	_1_ NÃO	_2_ SIM
--------------------	----------	----------

7.2 Outras doenças autoimunes	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM
7.3 Outras doenças	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM

8. ANTECEDENTES FAMILIARES

8.1 Vitiligo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 SIM
8.2 Tireoidopatias	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM Qual ? _____
8.3 Outras doenças autoimunes	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM Qual ? _____

9. HÁBITOS DE VIDA

9.1 Tabagismo	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM
9.2 Etilismo	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM
9.3 Drogas ilícitas	<input type="checkbox"/> 1 NÃO	<input type="checkbox"/> 2 SIM

10. MEDICAÇÕES ORAIS E TÓPICAS (Nome e dose diária)

Nome	Dose	Posologia

11. SOLICITAÇÃO DE EXAMES

Hemograma completo	
Glicemia de jejum	
ALT (Alanina-aminotransferase)	
AST (L-Aspartato-aminotransferase)	
Uréia	
Creatinina	
Sódio	
Potássio	
TSH	
T4 livre	
Anticorpo antitireoglobulina	
Anticorpo antiperoxidase	
Bilirrubinas	
Fator antinuclear (FAN)	

Assinatura : _____ Data: _____ / _____ / _____

ANEXO C.2. Ficha Clínica – Registro de Dados (V1-V4)

VISITAS CLÍNICAS 1 – 2 – 3 – 4

1. IDENTIFICAÇÃO

DATA _____ / _____ / _____

1.1 Nome		
CÓDIGO		
1.2 Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino

2. DADOS CLÍNICOS:

2.1 Peso	Kg	2.2 Altura	m	2.3 IMC	Kg/m ²
2.4 Pressão arterial		PAS		PAD	

3. RESULTADOS DOS EXAMES

	RESULTADOS
Hemograma completo	
Glicemia de jejum	
ALT (Alanina-aminotransferase)	
AST (L-Aspartato-aminotransferase)	
Uréia	
Creatinina	
Sódio	
Potássio	
TSH	
T4 livre	
Anticorpo antitireoglobulina	
Anticorpo antiperoxidase	
Bilirrubinas	
Fator antinuclear (FAN)	

4. VASI: Somatória hands units (HU) x Despigmentação residual (DR)

HU:

DESPIGMENTAÇÃO RESIDUAL:

0% () 10% ()
25% () 50% ()
75% () 90% ()
100% ()

VASI: _____ x _____ : _____

5. FOTOGRAFIA

Mapeamento corporal

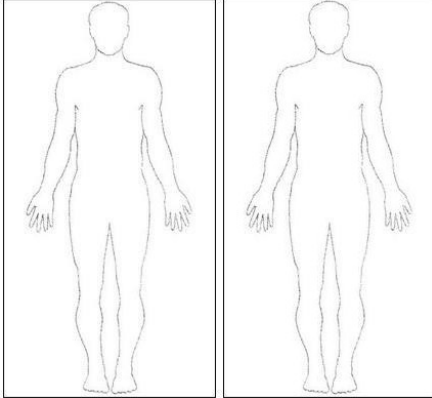


Foto: () Sim () Não

6. PRESCRIÇÃO -
RANDOMIZAÇÃO

<u>MEDICAÇÃO A</u>	<u>2 comprimidos /dia</u>
<u>MEDICAÇÃO B</u>	<u>2 comprimidos / dia</u>

7. CÁLCULOS DA ADESÃO

a. Dados

Data da entrega A	Quantidade e comprimidos C	Data devolução B	Quantidade e comprimidos D	Número de dias B - A	Comprimidos usados C - D

b. Cálculo

Número de dias x	100 %
Número de comprimidos usados	X

a. Resultado

Adesão >= 80%	 _1_
Adesão < 80%	 _2_

Assinatura : _____ **Data** _____ / _____ / _____

ANEXO D – Lista de medicamentos que interferem na pigmentação

Corticosteroides
Efalizumabe
Colchicina
Clofazimina
Amiodarona

ANEXO E - Classificação de Fitzpatrick

Fototipos da pele		Consequências da exposição solar
I	Pele clara, olhos azuis, sardentos	Sempre se queimam e nunca se bronzeiam
I	Pele clara, olhos azuis, verdes ou castanhos claros, cabelos louros ou ruivos	Sempre se queimam e, às vezes, se bronzeiam
I	A média das pessoas brancas normais	Queimam-se moderadamente, bronzeiam-se gradual e uniformemente
I	Pele clara ou morena clara, cabelos castanhos escuros e olhos escuros	Queimam-se muito pouco, bronzeiam-se bastante
V	Pessoas morenas	Raramente se queimam, bronzeiam-se muito
V	Negros	Nunca se queimam, profundamente pigmentados

ANEXO F - Eventos adversos

ANEXO F.1. Evento adverso AFS-G1009

- d. Deficiência/incapacidade persistente ou significativa
e. Anomalia congênita ou defeito de nascimento
f. Ocorrência médica significativa. Qual? ERITEMA E ARDOR
g. Outro. Qual? _____

10) O desenho do estudo previa caráter cego?

sim não

Em caso afirmativo:

(a) após a ocorrência do EAS, o caráter cego foi aberto?

sim não

(b) se sim, o sujeito de pesquisa acometido pelo EAS utilizou o fármaco/procedimento sob investigação?

sim não

Justifique:

11) Qual foi a relação de causalidade estabelecida entre o EAS ocorrido e o fármaco/procedimento em estudo (exemplo: possível, provável, definitiva, etc)? Justifique.

Possível relação com a droga do estudo.

Por se tratar de medicação fotossensibilizante (psoraleno), é possível a ocorrência de eritema no local tratado, principalmente se houver foto exposição excessiva e / ou em horários inadequados, com maior incidência de radiação ultravioleta.

12) O EAS relatado apresenta riscos aos demais sujeitos da pesquisa?

sim não

Justifique:

Não apresenta risco aos demais participantes do estudo, pois trata-se de evento isolado e bem localizado (ombro).

13) Após a ocorrência do EAS, a pesquisa foi continuada ou suspensa?

continuada suspensa

Justifique:

Como o EA relatado foi leve e localizado, não houve necessidade de suspensão da pesquisa.

14) Que medidas foram tomadas para a proteção do sujeito envolvido nesta ocorrência de EAS e dos demais que ainda estão submetidos ao estudo?

Como no momento da consulta a lesão já havia regredido, orientamos a paciente a não se expor ao sol em horários inadequados (entre 11 e 16 horas) e a proteger as áreas tratadas (com fotoproteção física).

15) Todos os sujeitos devem tomar conhecimento e ter a chance de nova decisão de participação, por meio de novo TCLE? Justifique.

Não. Este foi EA leve e pontual e, portanto não há necessidade de relatá-lo aos demais sujeitos do estudo.

16) Foram tomadas providências para a modificação eventualmente necessária do protocolo e do TCLE (emendas), e apresentadas ao CEP para apreciação?

Não é necessário.

Goiânia 13 de março de 2014.



Dra. Arianha Miranda
Pesquisadora Responsável

ANEXO F.2. Evento adverso MLN – G1005



CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS) À CONEP

- 1) **Identificação do CEP que receberá esta notificação:**
Comitê De Ética Em Pesquisa Do Hospital Das Clínicas Da Universidade Federal De Goiás
- 2) **Título do projeto de pesquisa brasileiro relacionado à ocorrência do EAS:**
“Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii trécul* (Viticromin®) no tratamento de indivíduos adultos portadores de vitiligo”
- 3) Nº do CAAE: 08589012.0.0000.5078
- 4) **Assinale:**
 EAS ocorrido em **outro** projeto de pesquisa envolvendo o mesmo fármaco/procedimento que está sob investigação no estudo identificado no item 2. Identificação do **estudo** (outro projeto de pesquisa) em que ocorreu o EAS:
Título: _____
 EAS ocorrido no **mesmo** projeto de pesquisa identificado no item 2.
- 5) **Número de Registro CONEP do estudo identificado no item 2 (se houver):** NA
- 6) **Local de ocorrência do EAS que será relatado neste Formulário:**
 Centro brasileiro
Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFG (Departamento de Dermatologia) – Unidade de Pesquisa Clínica.
Localização: HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFG – 1ª AV. S/Nº - SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO
Cidade/UF: GOIÂNIA - GOIÁS
 Centro internacional, mas o EAS está relacionado com estudo nacional identificado no item 2.
País de ocorrência do EAS:
- 7) **Responsável pela Pesquisa:**
 - a) **Nome do pesquisador responsável** (nos casos de EAS ocorrido em centro brasileiro):
JACKELINE GOMES GUERRA
 - b) **Nome do coordenador nacional do estudo** (nos casos de EAS ocorrido em centro estrangeiro):
- 8) **Sumário do evento:**
 - **Tipo de relato:**
 Inicial – 1ª vez que será relatado
 Acompanhamento 1
 - **Identificação do sujeito de pesquisa**
Iniciais/Código: **MLN – G1005**
Idade (anos): **60 ANOS**
 - **Descrição do EAS:**
Evento: ERITEMA IMPORTANTE NAS MÃOS E PÉS COM DESCAMAÇÃO.
Fármaco/procedimento utilizado: VITICROMIN ORAL E TÓPICO
Via de administração: ORAL E TÓPICA
Dose utilizada: 400 MG, E 30 GRAMAS
Tempo de utilização: 45 DIAS
Indicação terapêutica no estudo: VITILIGO
- 9) **Assinale o indicador de seriedade do evento:**
 - a. Morte
 - b. Risco à vida
 - c. Hospitalização com internação ou prolongamento de hospitalização existente

ANEXO F.3. Evento adverso MDS G1008



CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO (EAS) À CONEP

- 1) **Identificação do CEP que receberá esta notificação:**
Comitê De Ética Em Pesquisa Do Hospital Das Clínicas Da Universidade Federal De Goiás
- 2) **Título do projeto de pesquisa brasileiro relacionado à ocorrência do EAS:**
“Estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade do *Brosimum gaudichaudii* trécul (Viticromin®) no tratamento de indivíduos adultos portadores de vitiligo”
- 3) **Nº do Protocolo CEP/HC/UFG:**
- 4) **Assinale:**
() EAS ocorrido em outro projeto de pesquisa envolvendo o mesmo fármaco/procedimento que está sob investigação no estudo identificado no item 2. Identificação do estudo (outro projeto de pesquisa) em que ocorreu o EAS:
Título: _____

(X) EAS ocorrido no mesmo projeto de pesquisa identificado no item 2.
- 5) **Número de Registro CONEP do estudo identificado no item 2 (se houver):** NA
- 6) **Local de ocorrência do EAS que será relatado neste Formulário:**

(X) Centro brasileiro
Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFG (Departamento de Dermatologia) – Unidade de Pesquisa Clínica.
Localização: HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFG – 1ª AV. S/Nº - SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO
Cidade/UF: GOIÂNIA - GOIÁS

() Centro internacional, mas o EAS está relacionado com estudo nacional identificado no item 2.
País de ocorrência do EAS:
- 7) **Responsável pela Pesquisa:**
 - a) **Nome do pesquisador responsável** (nos casos de EAS ocorrido em centro brasileiro):
JACKELINE GOMES GUERRA
 - b) **Nome do coordenador nacional do estudo** (nos casos de EAS ocorrido em centro estrangeiro):
- 8) **Sumário do evento:**
 - **Tipo de relato:**
 - (X) Inicial – 1ª vez que será relatado
 - () Acompanhamento 1
 - **Identificação do sujeito de pesquisa**
Iniciais/Código: MDS-G1008
Idade (anos): 52 ANOS
 - **Descrição do EAS:**
Evento: EPIGASTRALGIA E NÁUSEAS, APÓS INÍCIO DA MEDICAÇÃO VIA ORAL DO ESTUDO.
Fármaco/procedimento utilizado: VITICROMIN ORAL E TÓPICO
Via de administração: ORAL E TÓPICA
Dose utilizada: 400 MG, E 30 GRAMAS
Tempo de utilização: 16 DIAS
Indicação terapêutica no estudo: VITILIGO
- 9) **Assinale o indicador de seriedade do evento:**
 - a. () Morte
 - b. () Risco à vida

- d. Deficiência/incapacidade persistente ou significativa
- e. Anomalia congênita ou defeito de nascimento
- f. Ocorrência médica significativa. Qual? ERITEMA COM DESCAMAÇÃO
- g. Outro. Qual? _____

10) O desenho do estudo previa caráter cego?

sim não

Em caso afirmativo:

(a) após a ocorrência do EAS, o caráter cego foi aberto?

sim não

(b) se sim, o sujeito de pesquisa acometido pelo EAS utilizou o fármaco/procedimento sob investigação?

sim não

Justifique:

11) Qual foi a relação de causalidade estabelecida entre o EAS ocorrido e o fármaco/procedimento em estudo (exemplo: possível, provável, definitiva, etc)? Justifique.

Possível relação com a droga do estudo.

Por se tratar de medicação fotossensibilizante (psoraleno), é possível a ocorrência de eritema no local tratado, principalmente se houver foto exposição excessiva e / ou em horários inadequados, com maior incidência de radiação ultravioleta. O eritema evoluiu com descamação residual, como foi observado na paciente relatada.

12) O EAS relatado apresenta riscos aos demais sujeitos da pesquisa?

sim não

Justifique:

Não apresenta risco, pois trata-se de evento isolado e bem localizado.

13) Após a ocorrência do EAS, a pesquisa foi continuada ou suspensa?

continuada suspensa

Justifique:

Como o EA relatado foi leve e localizado, não houve necessidade de suspensão da pesquisa.

14) Que medidas foram tomadas para a proteção do sujeito envolvido nesta ocorrência de EA e dos demais que ainda estão submetidos ao estudo?

Como as lesões apresentadas eram de leve intensidade, a paciente foi orientada a não se expor ao sol por 2 semanas, após o que apresentou melhora do quadro dermatológico.


15) Todos os sujeitos devem tomar conhecimento e ter a chance de nova decisão de participação, por meio de novo TCLE? Justifique.

Não. Este foi EA leve e pontual e, portanto não há necessidade de relatá-lo aos demais sujeitos do estudo.

16) Foram tomadas providências para a modificação eventualmente necessária do protocolo e do TCLE (emendas), e apresentadas ao CEP para apreciação?

Não é necessário.

Goiania 13 de março de 2014.



Dra. Amanda Miranda
Pesquisadora Responsável