

Pomada de tacrolimo 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos^{*}

Tacrolimus 0,1% ointment in the treatment of vitiligo: a series of cases

Carla Tamler¹

Patrícia Azevedo Oliveira²

Bruna Duque-Estrada¹

João Carlos R. Avelleira³

Resumo: O vitiligo é dermatose de difícil tratamento e de significativo impacto psicossocial. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta do tacrolimo 0,1% pomada no vitiligo. Dez pacientes completaram o estudo: seis com lesões nas regiões cefálica e cervical obtiveram mais de 75% de repigmentação. Nas extremidades e no tronco, os resultados variaram de bons a excelentes em 27% dos casos. A associação com outras formas de tratamento possivelmente aumentará a eficácia da terapêutica.

Palavras-chave: Resultado de tratamento; Tacrolimo; Vitiligo

Abstract: Vitiligo is a dermatosis of difficult treatment and significant psychosocial impact. The objective of this study was to evaluate the response to tacrolimus 0,1% ointment for vitiligo treatment. Ten patients took part in the present study: six patients with lesions on the cephalic and cervical regions had more than 75% of repigmentation. As for extremities and trunk results varied from good to excellent in 27% of the cases. The association with other therapeutic options could possibly increase the efficacy of the treatment.

Keywords: Tacrolimus; Treatment outcome; Vitiligo

O vitiligo se caracteriza por manchas acromicas relacionadas à perda de melanócitos da epiderme e folículo piloso. Incide em qualquer idade, em ambos os sexos e acomete até 2% da população em algumas regiões. Apresenta considerável influência na qualidade de vida dos pacientes afetados. Dentre as alternativas terapêuticas, nenhuma é plenamente satisfatória, seja pelo curso imprevisível e necessidade de tratamento prolongado, seja pela possibilidade de efeitos colaterais e dificuldade operacional de aplicação. Diante desse fato realizamos estudo aberto, não controlado, avaliando a resposta ao tacrolimo 0,1%, 2x/dia, em lesões na face, região cervical, tronco e membros. Doze pacientes de fototipos III-VI e lesões simultâneas na região cefálica e nas extremidades foram tratados por um período de 120 dias, com ava-

liações clínicas a cada 15 dias. No tronco e nos membros utilizamos como controle homolateral as lesões do lado direito, nas quais não se aplicou a pomada (Figura 1A). Os critérios de exclusão foram: relato de repigmentação espontânea ou tratamento nos últimos seis meses. A resposta terapêutica foi observada de acordo com avaliação do médico e do paciente. A avaliação médica foi baseada em fotografias digitais padronizadas e num escore considerado de 0% de repigmentação ao início do tratamento e classificado ao final de acordo com os níveis de repigmentação: nenhuma (0%), repigmentação regular (1-25%), moderada (26-50%), boa (51-75%) ou excelente (> 75%). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa (CEP) da Santa Casa da

Recebido em 27.10.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 18.04.2010.

^{*} Trabalho realizado no ambulatório de fototerapia-vitiligo do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Especialista em dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia; preceptora no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Especialista em dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia; pós-graduada pelo Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Doutor em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); professor associado do curso de pós-graduação do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ) e da Escola Médica de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Misericórdia do Rio de Janeiro (SCMRJ). Dez pacientes completaram o estudo (quatro mulheres e seis homens) e dois foram excluídos por falta de adesão. Na avaliação final (16ª semana), a melhor resposta foi observada em pacientes com fototipos de IV a VI. Seis pacientes com lesões nas regiões cefálica e cervical mostraram excelente resposta: mais de 75% de repigmentação (Figuras 1B e 1C). Nas extremidades e no tronco, os resultados variaram de bons a excelentes em 27% dos casos (Tabela 1). Pela avaliação dos pacientes, o nível de repigmentação de 50% foi cosmeticamente satisfatório. Queimação de intensidade leve que regrediu espontaneamente foi o único efeito adverso, observado em dois pacientes. Dentre as terapias estabelecidas, a fototerapia (UVB-NB) e a fotoquimioterapia (Puva) têm uso limitado por razões como reações adversas,¹ dificuldade de acesso às fontes de luz e tempo despendido no tratamento. Estudo recente avaliou a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com UVB-NB, pimecrolimo e tacrolimo tópico e considerou melhores resultados com uso de pimecrolimo e tacrolimo para lesões na face e de UVB-NB para lesões na região cervical.² Em relação aos corticosteroides tópicos, estudo duplo-cego randomizado comparou o tacrolimo 0,1% ao clobetasol 0,05% pomada, com repigmentação de 49,3% relacionada ao clobetasol e de 41,3% ao tacrolimo. Apesar da melhor resposta, os efeitos colaterais associados aos corticoides, principalmente nas lesões acrofaciais, são de relevância.³ Os análogos da vitamina D3 apresentam melhores resultados quando combinados à fototerapia.^{4,5} Técnicas cirúrgicas e o *excimer laser* são limitados por variantes como atividade/extensão da doença, fenômeno de Köbner e alto custo.⁶ Em 2002, Grimes *et al.*

demonstraram o papel do tacrolimo na repigmentação das lesões acrómicas.² O tacrolimo é um macrolídeo imunossupressor derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis* que age inibindo a fosforilação dependente da calcineurina, o que leva à inibição da produção de várias citocinas inflamatórias derivadas dos linfócitos T. A hipótese do aumento da carcinogênese associado à combinação de tacrolimo e fototerapia não foi comprovada até o momento em humanos ou animais.^{4,6} Além disso, a ocorrência de câncer da pele em pacientes com vitiligo é incomum, o que sugere uma resistência inata ao desenvolvimento de malignidade cutânea na pele acometida pela dermatose.⁷ Grimes *et al.* demonstraram o aumento da expressão de citocinas como interferon γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 10 (IL-10) em lesões de vitiligo e adjacências. A diminuição da expressão de TNF- α nas mesmas áreas após tratamento com tacrolimo (FK506) sugere que a supressão dessa molécula estaria envolvida no processo de repigmentação.⁸ É provável que os inibidores da calcineurina, além do bloqueio da produção de citocinas inflamatórias pelo linfócito T, promovam uma interferência na melanogênese. Em 2005, Lan *et al.* observaram crescimento e migração de melanócitos e melanoblastos *in vitro* sob a ação do tacrolimo.⁹ Kang *et al.* confirmaram, em cultura de melanócitos, aumento da biossíntese de melanina pela maior atividade da tirosinase, além de aumento da migração dos melanócitos.¹⁰ Neste estudo, observamos a eficácia do tacrolimo tópico na repigmentação de lesões nas regiões cefálica e cervical. A possibilidade de sinergia com outras terapias possivelmente aumentará a eficácia dos tratamentos disponíveis para o vitiligo. □

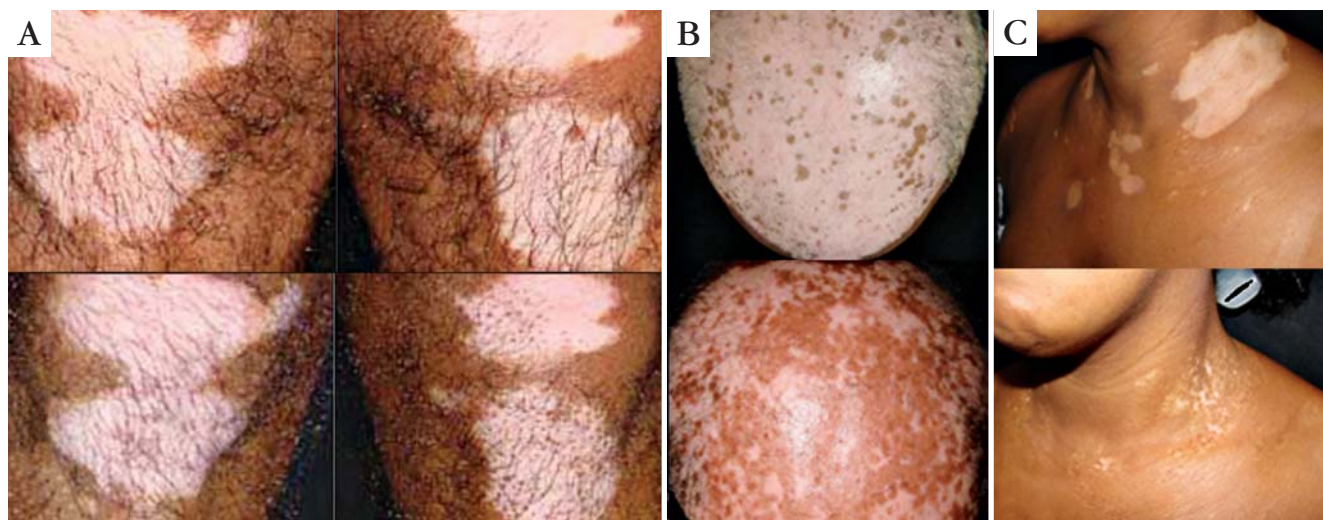


FIGURA 1: Grau de pigmentação: semanas 0 e 16 Joelhos (A), couro cabeludo (B), região cervical (C)

TABELA 1: Distribuição dos pacientes de acordo com sexo, fototipo, repigmentação e exclusão

Paciente	Sexo	Fototipo	Repigmentação MMSS/MMII	Repigmentação Regiões Cefálica/Cervical	Exclusão
1	F	III	Nenhuma	Excelente	
2	M	III	Nenhuma	Regular	
3	M	III	Nenhuma	Nenhuma	
4	M	III	Nenhuma	Nenhuma	
5	F	IV	Nenhuma	Excelente	
6	F	IV	Excelente	Excelente	
7	M	V	Nenhuma	Excelente	
8	M	VI	Nenhuma	Regular	
9	M	VI	Boa	Excelente	
10	F	VI	Excelente	Excelente	
11	F	III			x
12	M	III			x

REFERÊNCIAS

- Cestari TF, Pessato S, Corrêa GP. Fototerapia - aplicações clínicas. An Bras Dermatol. 2007;82:7-21.
- Stinco G, Piccirillo F, Forcione M, Valent F, Patrone P. An open randomized study to compare narrow band UVB, topical pimecrolimus and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo. Eur J Dermatol. 2009;19:588-93.
- Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139:581-5.
- Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2002;47:789-91.
- Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2003;19:35-6.
- Nicolaïdou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. J Am Acad Dermatol. 2009;60:470-7.
- Schallreuter KU, Tobin DJ, Panske A. Decreased photodamage and low incidence of non-melanoma skin cancer in 136 sun-exposed caucasian patients with vitiligo. Dermatology. 2002;204:194-201.
- Grimes PE, Morris R, Avani-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol. 2004;51:52-61.
- Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. Br J Dermatol. 2005;153: 498-505.
- Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. Br J Dermatol. 2006;155:1037-40.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Carla Tamler
 Av. Gilberto Amado, 1.020/201
 Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, Brazil
 Tel./Fax: 21 9615 7667 / 21 2484 3285

Como citar este artigo/How to cite this article: Tamler C, Duque-Estrada B, Oliveira PA, Avelleira JCR. Pomada de tacrolimo 0,1% no tratamento de vitiligo: série de casos. An Bras Dermatol. 2011;86(1):167-9.