

Artigo Original

Autores:

Atefeh Shahbazi¹
Marzieh Nikoo²
Masoud Habibi³
Mohammad Hasan Naseh^{2,4}
Seyed Mohammad Akrami⁵
Hamid Choobineh⁵

¹ Departamento de Medicina Regenerativa, Centro de Pesquisas em Ciência Celular, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Teerã, Irã.

² Clínica de Dermatologia, Helal Iran Pharmaceutical and Clinical Complex, Teerã, Irã.

³ Departamento de Genética, Centro de Pesquisa do Câncer de Mama, Motamed Cancer Institute (ACECR), Teerã, Irã.

⁴ Behrooyan Clinic of Dermatology, Teerã, Irã

⁵ Departamento de Ciências Médicas Laboratoriais, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Teerã, Irã.

Correspondência:

Mohammad Hasan Naseh, MD,
Dermatologist Physician
Behrooyan Clinic of Dermatology
Pasdaran Avenue, Bustan-e-Haftom,
Tehran 156 PB16661477105
Iran
E-mail: akramism@tums.ac.ir

Data de submissão: 15/03/2018

Aprovado em: 01/08/2018

Trabalho realizado na Universidade de Ciências Médicas de Teerã – Teerã, Irã.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse



Efeitos terapêuticos de uma nova formulação de creme tópico em pacientes portadores de vitiligo

Therapeutic effects of a new topical cream formulation in patients with vitiligo

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181041164>

RESUMO

Introdução: O vitiligo é um distúrbio hipopigmentar caracterizado por perda irregular de pigmentação da pele. As modalidades terapêuticas atuais se concentram no aumento da produção de melanina e na modulação das respostas do sistema imunológico. A utilização de concentrações apropriadas de alguns agentes químicos combinados sob a forma de cremes é uma possibilidade para o tratamento desses distúrbios de hipopigmentação.

Objetivo: Acompanhar os pacientes que utilizaram uma combinação de cremes nos tempos experimentais de 6 e 14 meses e determinar a eficácia da formulação.

Métodos: Quarenta e um pacientes com vitiligo generalizado estável participaram do estudo. Os pacientes aplicaram um creme contendo acetil hexapeptídeo-1, furoato de mometazona e dihidroxiacetona. Os locais das lesões incluíram pálpebras, fronte, face, pescoço, dedos das mãos, mãos, pés e pernas. A variação nas manchas tratadas foi avaliada por dermatologistas em cada visita experimental. A avaliação da percentagem de repigmentação foi realizada após 6 meses.

Resultados: Após 6 meses tratamento, 8 pacientes (19,51%) apresentaram excelente resposta ao tratamento, enquanto uma boa resposta foi observada em 19 pacientes (46,34%), resposta moderada em 10 (24,39%), e insatisfatória em 4 (9,75%). As pálpebras, a face e a fronte apresentaram a melhor taxa de repigmentação, enquanto que a resposta nos dedos foi geralmente insatisfatória.

Conclusões: Os dados suportam a eficácia do novo creme avaliado pelo presente estudo.

Palavras-Chave: Creme para a pele; Pigmentação da pele; Vitiligo

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a hypopigmented disorder characterized by irregular loss of of the skin pigmentation. Current therapeutic modalities focus on increasing melanin production and modulating immune system responses. The use of some combined topical agents, in appropriate concentrations, is a possibility for the treatment of such hypopigmentation disorders.

Objective: To follow-up patients who used a combination of creams in the experimental times of 6 and 14 months and to determine the effectiveness of the formulation.

Methods: Forty-one patients with generalized stable vitiligo participated in the study. Patients applied a cream containing acetyl hexapeptide-1, mometazone furoate and dihydroxyacetone. The sites of the lesions included eyelids, forehead, face, neck, fingertips, hands, feet and legs. The variations in the treated patches were evaluated by dermatologists at each experimental visit. The percentage of repigmentation was evaluated after 6 months.

Results: After 6 months of treatment, 8 patients (19.51%) had an excellent response to treatment, while a good response was observed in 19 patients (46.34%), moderate response in 10 (24.39%), and unsatisfactory in 4 (9.75%). Eyelids, face and forehead presented the best rate of repigmentation, while fingertips response was generally unsatisfactory.

Conclusions: The data support the efficacy of the new cream evaluated by the present study.

Keywords: Skin Pigmentation; Skin Cream; Vitiligo

INTRODUÇÃO

O vitiligo é um complexo distúrbio auto-imune da hipopigmentação caracterizado por perda irregular de pigmentação da pele e destruição de melanócitos funcionais na epiderme, podendo afetar qualquer parte do corpo que tenha células pigmentadas.^{1,2} A prevalência desse transtorno da pigmentação na população mundial é estimada entre 0,1 e 8%, sem diferenças de raça ou gênero. Embora essa doença seja conhecida há muito tempo, a sua exata etiologia ainda é matéria de debate assim como estudos sobre tratamentos eficientes ainda estão em andamento. Várias modalidades de tratamento foram desenvolvidas para repigmentação de pacientes portadores de vitiligo,³⁻⁶ incluindo terapias não invasivas e técnicas cirúrgicas. Os tratamentos não invasivos utilizados para o vitiligo incluem psoraleno combinado ao ultravioleta A (PUVA, administrado 2 a 3 vezes por semana e geralmente contínuo por vários anos), ultravioleta B de banda estreita (UVB-NB), Excimer laser, esteróides tópicos, imunomoduladores tópicos e calcipotriol. Por outro lado, os métodos cirúrgicos podem ser alternativas terapêuticas em pacientes com leucodermia estável.^{7,8}

A falta de resposta aos tratamentos é comum em alguns locais do corpo, especialmente nas mãos e pés. Por isso, os tratamentos tópicos consistem em cremes contendo um ou vários agentes químicos.⁹ Os autores do presente estudo introduzem um creme, denominado *DN Vitil Cream*, que é composto por três agentes químicos principais: Elocon[®] (furoato de mometazona), Melitane[™] (acetil hexapeptídeo-1), e DHA (dihidroxiacetona). Vários estudos indicaram que preparações contendo corticosteróides podem promover a repigmentação da pele com vitiligo.^{10,11} Os corticosteróides tópicos são agentes anti-inflamatórios e imunossupressores e várias formas desses componentes que têm a capacidade de alterar a função imune da pele são utilizados como tratamento para o vitiligo.^{12,13} O furoato de mometazona é um corticosteroide sintético seguro e potente com ação anti-inflamatória, utilizado no tratamento de doenças como psoríase e dermatite atópica, contudo, poucos estudos foram encontrados em relação ao seu papel no tratamento do vitiligo, em comparação a outras condições dermatológicas.¹⁴⁻¹⁶ A utilização de outros agentes químicos, como os análogos do α -MSH, que atuam nos melanócitos aumentando a sua proliferação assim como a melanogênese, é igualmente essencial no tratamento do vitiligo.¹⁷ O Melitane[™] é um peptídeo sintético que tem características anti-inflamatórias e promotoras da melanogênese, porém o seu efeito sobre os pacientes com vitiligo ainda não foi avaliado.¹⁸

Um dos principais objetivos dos tratamentos para pacientes com vitiligo é aliviar o sofrimento psicológico e melhorar sua qualidade de vida. A camuflagem cosmética é um tratamento antigo e útil.¹⁹ De fato, não é uma solução real, mas pode ser sugerida quando os pacientes não estão motivados o suficiente para aderir ao tratamento não-cosmético. A dihidroxiacetona (DHA) é um açúcar de 3 carbonos bem conhecido que provoca a coloração marrom da pele através da polimerização de aminoácidos nas células do estrato córneo.²⁰⁻²¹

No presente estudo, os autores demonstram que a combinação desses três componentes em concentrações específicas,

em uma nova formulação de creme pode atuar sinergicamente através da ativação de vias, tais como: estimulação dos melanócitos, melanogênese, modulação das respostas do sistema imune e camuflagem das áreas em tratamento. Todas essas abordagens provocaram resultados positivos em pacientes portadores de vitiligo. Os autores do presente estudo selecionaram 41 pacientes portadores de vitiligo com padrão generalizado e estável com o objetivo de estudar a repigmentação após a utilização desta combinação de agentes terapêuticos. Da mesma forma, relatam experiência com outros 41 pacientes que utilizaram tratamentos diversos, tais como ultravioleta (UV), terapia com luz e transplante de melanócitos não cultivados, com ausência de resultado.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras clínicas e seleção de pacientes

Quarenta e um pacientes (22 pacientes do sexo masculino e 19 do sexo feminino) portadores de vitiligo generalizado e estável, que não haviam sido submetidos a tratamento para a doença durante os 6 meses anteriores, foram selecionados para o presente estudo.

Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Esclarecido fornecido pelo Departamento de Dermatologia do Helal Iran Pharmaceutical and Clinical Complex, tendo sido o estudo conduzido segundo os princípios da declaração de Helsinki.

Antes de iniciar o tratamento, os dados básicos dos pacientes, assim como o histórico médico, incluindo o local, a progressão e a duração das lesões de vitiligo foram avaliados. Os critérios de exclusão foram os seguintes: qualquer progressão da doença durante os últimos 6 meses, extensão do vitiligo maior que 20% do total da área corporal, fumantes ativos e passivos, gravidez, lactação e qualquer tratamento médico concomitante durante os 6 meses anteriores.

A faixa etária dos pacientes situou-se entre 8 a 46 anos de idade, com idade média de 30,41 anos. (Tabela 1) A estabilidade da doença foi definida como ausência total de novas manchas ou aumento no tamanho da lesão existente durante os 6 meses anteriores. Todos os testes diagnósticos laboratoriais importantes foram realizados. O anticorpo antiperoxidase de todos os pacien-

TABLE 1: DADOS GERAIS DO ASSUNTO

Número total de pacientes	41
Idade	
Média	30,41 anos
Variação	8-46 anos
Sexo	
Masculino	22
Feminino	19
Duração do Vitiligo	
Média	5-95 anos
Variação	1-20 anos
Ocorrência de vitiligo na família	2

tes foi verificado, com resultados no intervalo normal. Os protocolos clínicos foram completamente cumpridos. Os componentes ativos da nova formulação, foram misturados por agitação durante 4 horas a 22-25°C, nas seguintes proporções: Furoato de mometazona 0,1% - 10%, Acetil hexapeptídeo-1 - 2%, Dihidroxiacetona - 1% Veículo cremoso - QSP

Os pacientes aplicaram esta nova combinação de ativos uma vez ao dia sobre suas lesões de vitiligo. Os locais das lesões onde o creme foi aplicado incluíram as pálpebras, fronte, face, região cervical, extremidades dos dedos, mãos, pés e pernas. A variação nas manchas tratadas foi avaliada por dermatologistas, com fotografias digitais realizadas em cada visita, sob luz natural e lâmpada de Wood.

As fotografias foram realizadas antes e depois da utilização do creme, porém algumas imagens foram destruídas devido a problemas técnicos. Avaliação da porcentagem de repigmentação foi realizada 6 meses depois, tendo sido categorizada para cada lado do corpo como: ausência de repigmentação (0-25%), repigmentação moderada (26-50%), repigmentação satisfatória (51-75%), repigmentação excelente (76-100%).

RESULTADOS

Quarenta e um pacientes portadores de vitiligo estável generalizado foram selecionados e tratados. Todos encontravam-se na faixa etária de 8 a 46 anos, (22 homens e 19 mulheres), e tinham história de vitiligo generalizado e estável há mais de 1 ano. Todos foram questionados sobre transtornos concomitantes e nenhum possuía outras doenças. As áreas de vitiligo não envolveram mais de 10% da pele dos pacientes submetidos ao tratamento estudado e os resultados mostram os efeitos do tratamento em várias áreas corporais. A avaliação geral desses efeitos em cada um dos 41 pacientes após 6 meses de tratamento indicou os seguintes resultados:

O tratamento com a combinação de ativos, assim como seu resultado, são analisados na gráfico 1.

Dos 41 pacientes com vitiligo generalizado, 8 (19,51%) apresentaram excelente resposta ao tratamento, 19 (46,34%) resposta satisfatória, 10 pacientes (24,39%) apresentaram resposta moderada, e 4 (9,75%) evoluíram com ausência de repigmentação após 6 meses de tratamento com a combinação dos ativos estudados. (Gráfico 1).

A análise da resposta por região corporal indicou que as pálpebras, face e fronte sofreram repigmentação com melhor consistência. Por outro lado, a resposta ao tratamento no dorso dos dedos foi insatisfatória (Tabela 2). A hiperpigmentação inicial começou gradualmente após 2 meses, especialmente na fronte.

Ao exame dermatológico após 6 meses, a pigmentação recente mostrava-se semelhante à da pele ao redor.

DISCUSSÃO

Numerosos estudos mostram anormalidades na imunidade humoral e celular em pacientes portadores de vitiligo.²²⁻²³ Tais estudos indicam a presença de um distúrbio autoimune que

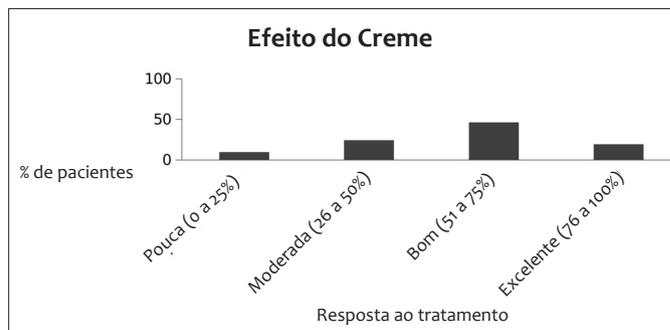


Gráfico 1: Percentual de pacientes e resposta ao tratamento

poderia ocorrer nos melanócitos, os quais produzem pigmentação.²⁴ Os resultados das atuais modalidades terapêuticas para o vitiligo geralmente permanecem variáveis, com frequente observação de resistência ao tratamento.²⁵

Formulações tópicas contêm ingredientes ativos (muitas vezes medicamentos ou essências botânicas), e um veículo. Pequenas diferenças na formulação podem gerar impactos surpreendentes na eficácia de uma medicação quando do desenvolvimento de novas formulações tópicas (cremes, pomadas, géis e assim por diante) levando a grande eficácia no tratamento dos pacientes.²⁶

Os autores do presente estudo tentaram desenvolver um novo tratamento baseado em fármacos, voltado para casos que não respondem a outras terapias. Para isso, foram selecionados pacientes com doença estável, ou seja, sem nenhuma nova mancha durante os 6 meses anteriores. Também selecionamos pacientes com manchas brancas limitadas, localizadas nas pálpebras, fronte, face, pescoço, dorso dos dedos, mãos, pés e pernas. A nova formulação de creme é solúvel e composta de diferentes agentes, combinados em concentrações específicas, tendo sido denominada *DN Vitiligo Cream*. O uso de agentes imunossupressores foi estudado no tratamento do vitiligo. Um dos métodos mais antigos e mais utilizados para tratar o vitiligo são os corticosteróides tópicos, cuja eficácia pode ser atribuída a múltiplos mecanismos, tais como a ação protetora e anti-destrutiva dos melanócitos, a prevenção de alterações imunológicas, o bloqueio de células-T e o estímulo à reativação de melanócitos.²⁷

Entre esses corticosteróides, o furoato de mometazona, um corticosteróide classe 3, demonstrou ser eficaz e com longa duração de ação em todas as regiões corporais.²⁸ O furoato de mometazona é disponibilizado em creme, pomada e loção para o tratamento de diferentes condições dermatológicas, incluindo dermatite atópica, dermatite seborreica, psoríase do couro cabeludo e psoríase vulgar.^{15,29} Sua capacidade de suprimir alterações imunológicas via inibição de mediadores inflamatórios (tais como o leucotrieno; as interleucinas (IL)-1, IL-4, IL-5, IL-6; o interferon- γ ; o fator de necrose tumoral- α e IL-8, que levaram à inibição da ativação de células-T) foi estudada.³⁰ Dessa forma, o furoato de mometazona é um fármaco aceitável para o tratamento do vitiligo, isoladamente ou em combinação.²⁸ As

TABELA 2: RESPOSTA AO TRATAMENTO POR REGIÃO NO VITILIGO GENERALIZADO

Áreas	Excelente	Boa	Moderada	Pouca	Total
Pálpebras	7	6	2	4	19
Testa	0	5	1	1	7
Face	1	7	3	1	12
Pescoço	0	1	0	0	1
Pontas dos dedos	0	0	2	6	8
Mão	1	5	3	4	13
Pé	1	5	3	4	13
Pernas	1	2	0	3	6

atuais modalidades de tratamento potencializam simultaneamente a ação e a proliferação dos melanócitos, para modular o sistema imunológico. Os análogos do α -MSH são componentes que se ligam aos receptores de melanocortina-1 (MC1-R) nos queratinócitos e melanócitos e induzem vias intracelulares, levando à melanogênese e a processos antiinflamatórios.³¹ Estudos demonstraram que a combinação de análogos de α -MSH com outras terapias resultou em maiores taxas de repigmentação.¹⁷ O acetil peptídeo-1 é uma dessas substâncias eficazes, que foi utilizada pela primeira vez na combinação de princípios ativos do novo creme. Assim, estes 2 ativos que foram utilizados no novo creme, possuem ação eficaz no mecanismo da doença.

A dihidroxiacetona é um agente utilizado em cremes cosméticos para cobrir manchas brancas da epiderme e devido à eficácia psicossocial das camuflagens cosméticas nos pacientes com vitiligo, o utilizamos na nova formulação. A DHA reage apenas com os corneócitos da pele e tem a vantagem de ser resistente à água.¹⁹⁻²⁰ Alguns estudos demonstraram homogeneização da coloração da mancha correlacionada com a concentração de DHA em vários tipos de pele, sugerindo que indivíduos de pele mais escura necessitam maiores concentrações de DHA. Da mesma forma, a intensidade da coloração da pele possui correlação direta com a espessura e a compactação da camada córnea devido ao fato de que a DHA reage apenas com a camada córnea. Peles mais ásperas e hiperqueratóticas, assim como a peles mais envelhecidas ou mosqueadas, absorvem o pigmento de forma mais desigual. Escamas soltas devem ser removidas por fricção mecânica ou *peeling* químico antes da aplicação do DHA. O cabelo e as unhas absorvem a coloração, o que não ocorre com as mucosas.³²⁻³³

No presente estudo, os autores avaliaram ao longo de 6 meses a eficácia de um creme com formulação inovadora contendo furoato de mometazona, acetil hexapeptídeo-1 e DHA em 41 pacientes com vitiligo generalizado, demonstrando a presença de repigmentação aceitável, desde que apenas 9,75% dos pacientes apresentaram respostas insatisfatórias.

No presente estudo, os autores assumiram que resultados satisfatórios para os pacientes seriam um indicador de suficiência para a indicação de utilização do creme para tratamento da doença. Da mesma forma, o presente estudo demonstrou que

esta combinação levou a resultados satisfatórios quando comparada a outros tratamentos, sugerindo que esses componentes podem ser mais eficazes quando associados do que isolados. O presente estudo também constatou que as regiões proximais, incluindo as pálpebras, face e frente, apresentaram melhor repigmentação, ao passo que as do dorso dos dedos (pele glabra) apresentaram repigmentação insatisfatória, sendo que a falta de reservas de melanócitos nessas áreas foi a principal razão para o pobre resultado. A hipótese dos autores é a de que os efeitos terapêuticos da fórmula do novo creme podem ser devidos à capacidade de supressão da resposta imune do furoato de mometazona, e à eficácia do acetil hexapeptídeo-1 na indução da melanogênese. Adicionalmente, os efeitos de camuflagem do DHA melhoraram o resultado final. Os autores acreditam que mudanças na concentração dos componentes do novo creme podem melhorar ainda mais a sua eficácia.

Análise estatística

Os cálculos estatísticos foram realizados pelos softwares R (versão 3.2.4) e SPSS (versão 16.0). O teste binomial foi utilizado para avaliar diferenças entre proporções. O teste do qui-quadrado foi utilizado para testar a associação de variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação das variáveis. Com base na correlação entre as observações, a análise multinível foi utilizada para avaliar os efeitos das covariáveis sobre a variáveis de resposta. Valores de p inferiores a 0,05 indicaram significância estatística.

CONCLUSÕES

No presente estudo, os autores apresentaram resultados que confirmam que os princípios ativos da formulação estudada foram suficientemente eficazes na repigmentação da pele manchada. ●

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer às equipes da Clínica de Dermatologia do Complexo Farmacêutico e Clínico da Helal Iran e da Clínica de Dermatologia Behrooyan pela experiência e aconselhamento. Também gostaríamos de agradecer especialmente aos pacientes e suas famílias por participarem deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Stromberg S, Björklund MG, Asplund A, Rimini R, Lundeberg J, Nilsson P, et al. Transcriptional profiling of melanocytes from patients with vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(2):162-71.
2. Hong WS, Hu DN, Qian GP, McCormick SA, Xu AE. Ratio of size of recipient and donor areas in treatment of vitiligo by autologous cultured melanocyte transplantation. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):520-5.
3. Strömberg S, Björklund MG, Asplund A, Rimini R, Lundeberg J, Nilsson P, et al. Transcriptional profiling of melanocytes from patients with vitiligo vulgaris. *Pigment cell melanoma res.* 2008;21(2):162-71.
4. Lin SJ, Jee SH, Hsiao WC, Yu HS, Tsai TF, Chen JS, et al. Enhanced cell survival of melanocyte spheroids in serum starvation condition. *Biomaterials.* 2006;27(8):1462-69.
5. Gendreau I, Angers L, Jean J, Pouliot R. *Pigmented Skin Models: Understand the Mechanisms of Melanocytes.* 2013.
6. Hong W, Hu DN, Qian GP, McCormick SA, Xu AE. Ratio of size of recipient and donor areas in treatment of vitiligo by autologous cultured melanocyte transplantation. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):520-5.
7. Westerhof W. The discovery of the human melanocyte. *Pigment Cell Res.* 2006; 19(3):183-93.
8. Lin SJ, , Jee SH, Hsiao WC, Yu HS, Tsai TF, Chen JS, et al. Enhanced cell survival of melanocyte spheroids in serum starvation condition. *Biomaterials.* 2006;27(8):1462-9.
9. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):571-4.
10. Kandil E. Vitiligo--response to 0.2 percent betamethasone 17-valerate in flexible collodion. *Dermatologica.* 1970;141(4):277-81.
11. Kandil E. Treatment of localized vitiligo with intradermal injections of triamcinolone acetonide. *Dermatologica.* 1970;140(3):195-206.
12. Yeomans JS, Koopmans HS. Letter: On the directionality of medial forebrain bundle fibers mediating self-stimulation. *Science.* 1974;183(4120):102-3.
13. Kandil E, Treatment of vitiligo with 0-1 per cent betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol--a double-blind trial. *Br J Dermatol.* 1974;91(4):457-60.
14. Chang RK, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *AAPS J.* 2013;15(1):41-52.
15. Popper TL, Gentles MJ, Kung TT, Berkenkopf J, Lutsky BN, Watnick AS, et al. Structure-activity relationships of a series of novel topical corticosteroids. *J Steroid Biochem.* 1987;27(4-6):837-43.
16. El Nazer H, Emam H, F. Abdel Hamid M, Aly D, Shehata H, Hussein M, et al. The effectiveness of narrow-band phototherapy, corticosteroid, and methotrexate on clinical picture and serum level of soluble interleukin-2 receptors among vitiligo patients. *Medical Research Journal.* 2011; 10:18-22.
17. Lim Henry W, Grimes Pearl E. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):42-50.
18. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol.* 2009;27(5):485-94.
19. Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2008;47(4):402-6.
20. Levy SB. Tanning preparations. *Dermatol Clin.* 2000;18(4):591-6.
21. Goldman L, Wittgenstein E, Blaney D, Goldman J, Sawyer F. Studies of some physical properties of the dihydroxyacetone color complex. *J Invest Dermatol.* 1961;36:233-4.
22. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8 (+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):891-7.
23. Ogg GS, Rod DP, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998;188(6):1203-8.
24. Taïeb A, Picardo M. *Epidemiology, definitions and classification.* In: Taïeb A, Picardo M, editors. *Vitiligo.* Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 13-24.
25. Kawalek AZ, James MS, Phelps RG. Combined Excimer Laser and Topical Tacrolimus for the Treatment of vitiligo: A Pilot Study. *Dermatol Surg.* 2004;30(2):130-5.
26. Chang RK, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *AAPS J.* 2013;15(1):41-52.
27. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:3-14.
28. Mahmoud, BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for treatment of vitiligo. *Skin therapy Lett.* 2008;13(2):1-6.
29. Cornell TC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121(1):6-3.
30. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone Furoate. *Adis Drug Evaluation.* 1998;56(4):725-45.
31. Verdie P, Subra G, Feliu L, Sanchez P, Bergé G, Gracin G, et al. On-Line Synthesis of Pseudopeptide Library Incorporating a Benzodiazepinone Turn Mimic: Biological Evaluation on MC1 Receptors. *J Comb Chem.* 2007;9(2):254-62.
32. Fesq H, Brockow K, Strom K, Mempel M, Ring J, Abeck D. Dihydroxyacetone in a new formulation - a powerful therapeutic option in vitiligo. *Dermatology.* 2001;203(3):241-3.
33. Levy SB. Dihydroxyacetone-containing sunless or self-tanning lotions. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 pt 1):989-93.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Atefeh Shahbazi

Elaboração e redação do original, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original.

Marzieh Nikoo

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Masoud Habibi

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Mohammad Hasan Naseh

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Syed Mohammad Akrami

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Hamid Choobineh

Revisão e aprovação da versão final do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.