

Artigo Original

Autores:

Gabriela Momente Miquelin¹
Mariana Morais Tavares Colferai¹
Denise Steiner¹

¹ Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Correspondência:

Gabriela Momente Miquelin
R. Dom Antônio Cândido de Alvarenga, 170 - Centro
08780-070 - Mogi das Cruzes (SP), Brasil
E-mail: gabi.mique@gmail.com

Data de recebimento: 12/04/2019

Data de aprovação: 15/05/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



Estudo comparativo do uso da minociclina sistêmica versus corticoterapia sistêmica no tratamento de vitiligo em atividade

Comparative study on the use of systemic minocycline versus systemic corticosteroid therapy in the treatment of active vitiligo

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121388>

RESUMO

Introdução: Vitiligo é uma doença cutânea adquirida crônica, que evolui com despigmentação. O controle da atividade da doença é um desafio terapêutico. Os corticosteroides sistêmicos, em uso diário ou sob a forma de pulsos, constituem o tratamento mais utilizado para a doença.

Objetivo: Avaliar o efeito da minociclina no controle sobre a atividade do vitiligo em comparação ao corticosteroide.

Métodos: Ensaio clínico randomizado com 16 pacientes com vitiligo vulgar em atividade, distribuídos em dois grupos: Grupo MINO - minociclina 100mg/dia, via oral, por três meses; e Grupo CORT - prednisolona 0,3mg/kg/dia, via oral, por dois meses e 0,15mg/kg/dia no terceiro mês. Os pacientes foram avaliados antes e depois do tratamento por registros fotográficos e avaliação das pontuações obtidas pelo escore VIDA (escore de atividade da doença vitiligo).

Resultados: De acordo com os registros fotográficos, houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO em comparação a 60% do Grupo CORT. Na comparação para o escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos; porém, constatou-se que a redução foi maior no Grupo MINO, evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo.

Conclusões: Este estudo demonstrou a eficácia da minociclina no controle do vitiligo em atividade em comparação a um esquema de corticoterapia sistêmica. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar sua eficácia.

Palavras-chave: Vitiligo; Minociclina; Prednisolona

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a chronic acquired skin disease, which evolves with depigmentation. The control of disease activity is a therapeutic challenge. Systemic corticosteroids, in daily use or in pulse doses, are the most used treatment for the disease.

Objective: To evaluate the effect of minocycline on the control over vitiligo activity compared with the corticosteroid therapy.

Methods: Randomized clinical trial with 16 active vitiligo vulgaris patients, divided into two groups: MINO group: minocycline 100mg/day, orally, for three months; and CORT group: prednisolone 0.3mg/kg/day, orally, for two months, and 0.15 mg/kg/day in the third month. The patients were evaluated before and after the treatment by photographic records and evaluation of the scores obtained by the VIDA score (vitiligo disease activity score).

Results: According to the photographic records, there was control of vitiligo activity in 100% of patients in the MINO group compared with 60% in the CORT group. In the comparison using the VIDA score, we noticed a statistically significant difference for both groups; however, we found that the reduction was greater in the MINO group, evidencing more effectiveness of minocycline in controlling the vitiligo activity.

Conclusion: This study demonstrated the efficacy of minocycline in the control of active vitiligo compared with a systemic corticosteroid regimen. Additional studies should be performed to confirm its efficacy.

Keywords: Vitiligo; Minocycline; Prednisolone

INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma doença cutânea adquirida crônica, que evolui com despigmentação da pele,^{1,2} sem diferença entre raça, gênero ou idade.^{3,4,5} A média de idade de aparecimento da doença é ao redor dos 20 anos.¹

As manifestações clínicas incluem máculas acrômicas que, inicialmente, podem se apresentar hipocrômicas, circundadas por pele de aspecto são ou discretamente eritematoso/hipercrômico. Acometem, geralmente, áreas fotoexpostas, como face, dorso de mãos, tórax superior e regiões periorificiais, além de pelos (leucotríquia), principalmente os pubianos, sobrancelhas e cílios.^{1,3,4,6} As lesões tendem a exibir crescimento centrífugo, podendo acometer qualquer sítio cutâneo, inclusive mucosas. O trauma local (agudo ou crônico) pode desencadear o surgimento de lesões características de vitiligo em pele previamente não acometida (fenômeno isomórfico ou Köebner).^{3,6}

A etiologia exata ainda não é claramente definida, porém acredita-se na influência de fatores imunológicos, neurológicos, bioquímicos e genéticos, com destaque para os últimos avanços nos estudos genômicos.^{3,4,7,8,9}

É importante avaliar se o vitiligo é estável ou progressivo, tendo em vista que as estratégias de manejo diferem em cada caso. Considera-se vitiligo estável a doença sem progressão por um período de um ano ou mais^{10,11} e, se está em evolução, é considerada em atividade. Existem controvérsias de acordo com a referência consultada.

O tratamento do vitiligo deve ser individualizado, dependendo da extensão e evolução do quadro e da atividade da doença.

As informações disponíveis sobre terapêutica sistêmica do vitiligo são limitadas.¹² Recentemente, o estresse oxidativo epidérmico foi documentado nos pacientes portadores de vitiligo, postulando-se que um dano mediado por radicais livres atua como um evento patogênico inicial na degeneração de melanócitos.¹³

Como uma das possíveis formas de tratamento sistêmico sob estudo atualmente, a minociclina, antimicrobiano da classe das tetraciclina, além da sua ação antimicrobiana já bem estabelecida, possui efeitos anti-inflamatório e antioxidante.¹⁴ O seu mecanismo de ação não foi completamente elucidado, mas compreende a inibição de radicais livres e a produção de citocinas, interferência na síntese proteica, modulação da ação de metaloproteinases e ação antiapoptótica. Há evidência quanto a segurança e eficácia em seu uso na dose de 100mg ao dia por três meses.¹⁴

Em um estudo, Song *et al*¹⁵ demonstraram que a minociclina pode poupar os melanócitos do estresse oxidativo *in vitro*. Concluiu-se, neste estudo, que esta droga protege os melanócitos contra a apoptose induzida por H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) *in vitro*.¹⁵

Em um estudo prospectivo envolvendo 32 pacientes, Parsad e Kanwar¹⁴ mostraram a eficácia da minociclina na dose de 100mg/dia em controlar atividade da doença no vitiligo. Outro estudo prospectivo mais recente, envolvendo 50 pacientes, concluiu que a dexametasona em minipulsos orais e a minociclina

oral são medicamentos eficazes para controlar a atividade no vitiligo.¹³

Com efeito, os corticosteroides tópicos e sistêmicos constituem, atualmente, o tratamento convencional para o vitiligo em atividade. Corticosteroides administrados sistemicamente, de uso diário ou sob a forma de pulsos, mostram-se eficientes no controle da atividade da doença.¹⁶ Seu uso é embasado na teoria fisiopatogênica da autoimunidade do vitiligo¹⁷, tendo diversos estudos demonstrando sua eficácia.^{16,18,19,20,21,22}

Entretanto, a administração de corticosteroides sistêmicos por períodos prolongados pode causar efeitos colaterais inaceitáveis. Em pacientes com vitiligo extenso ou de rápida propagação, a terapia em minipulso oral com betametasona foi relatada por Pasricha e Khaitan¹⁶ para minimizar os efeitos colaterais. Com a administração de uma dose única de 5mg de betametasona/dexametasona por via oral após o café da manhã, em dois dias consecutivos por semana, os autores reportaram a repigmentação em 80% e o controle da progressão da doença em 89% de 40 pacientes portadores de vitiligo, sem efeitos colaterais graves.^{16,21}

Outros estudos mostraram a eficácia do uso da prednisona oral em baixas doses no controle da atividade do vitiligo. Utilizando-se uma dosagem diária de prednisona oral de 0,3mg/kg de peso corporal, o tratamento a longo prazo foi possível, e os efeitos colaterais foram mantidos ao mínimo.^{18,21}

O objetivo deste ensaio clínico randomizado e aberto realizado em pacientes com diagnóstico clínico de vitiligo vulgar em atividade foi comparar o efeito da minociclina sobre a atividade do vitiligo com o tratamento convencional, que é o corticosteroide sistêmico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Escore VIDA

Utilizado pela primeira vez no estudo de Njoo *et al* em 1999¹¹, o escore de atividade da doença vitiligo (VIDA) consiste em uma escala que considera a presença de novas lesões e/ou a expansão de lesões existentes e o período de evolução. Baseada nos próprios relatos do paciente, a pontuação VIDA constitui-se por um total de seis pontos, sendo: escore VIDA +4: atividade com duração de seis semanas ou menos; escore +3: atividade com duração de seis semanas a três meses; escore +2: atividade com duração de três a seis meses; escore +1: atividade com duração de seis a 12 meses; escore 0: estável por um ano ou mais; escore -1: estável com repigmentação espontânea por um ano ou mais. Quanto mais baixa a pontuação VIDA, menor a atividade do vitiligo.¹⁰

População

Foram convidados a participar do estudo 25 pacientes. Destes, 16 apresentaram os critérios de elegibilidade e foram incluídos. Foram elegíveis homens e mulheres, entre 14 e 65 anos de idade, com diagnóstico clínico de vitiligo vulgar em atividade, definido como escore de atividade da doença vitiligo (VIDA¹¹) com pontuação de +3/+4; independentemente da duração de terapia anterior, aptos e dispostos a cumprir toda a programação e

os requisitos de visita, tratamento e avaliação, também capazes de compreender e fornecer consentimento informado por escrito.

Nenhum dos pacientes apresentava história de comorbidade descompensada; imunossupressão; fotossensibilidade anormal; câncer ativo; infecção vigente; colagenoses e hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral). Foram excluídos também gestantes, lactantes e mulheres com intenção de engravidar durante o curso do estudo; pacientes em uso de medicamentos imunossupressores; em uso concomitante de outros antimicrobianos ou que apresentassem hipersensibilidade reconhecida às tetraciclina.²³ Não foram admitidos pacientes participantes de outro estudo envolvendo droga ou outro dispositivo nos três meses anteriores ou durante a inscrição neste estudo.

Foi realizada anamnese e exame clínico, incluindo informações como idade de início do vitiligo, duração da doença, presença de história familiar ou qualquer outra doença associada, fatores desencadeantes (emocionais, físicos ou medicamentosos), avaliação da porcentagem da superfície corpórea acometida e presença de envolvimento das mucosas e dos pelos.

Aos pacientes que receberam terapia tópica ou sistêmica para o vitiligo, foi dado um período de *wash-out* de duas e de quatro semanas, respectivamente, antes da inclusão no estudo.

O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (SP) (CAAE 57065116.0.0000.5497).

Randomização e intervenção

Aleatoriamente, os 16 pacientes selecionados foram sorteados para comporem um dos dois grupos de tratamento, sendo 11 para o Grupo MINO e cinco para o Grupo CORT, definidos como:

Grupo MINO - Pacientes que receberam minociclina 100mg/dia, via oral, por três meses.

Grupo CORT - Pacientes que receberam prednisolona 0,3mg/kg/dia, via oral, durante dois meses e 0,15mg/kg/dia no terceiro mês de tratamento.

Nenhuma terapia tópica ou fototerapia foi permitida durante o período do estudo.

Desfechos

Os pacientes foram acompanhados por três meses, sendo avaliados no momento basal, após quatro semanas para averiguar a aderência ao tratamento e após 12 semanas.

No momento basal e no término do tratamento, após 12 semanas, foram realizados registros fotográficos em estúdio, com câmera fotográfica Lumix Panasonic, com imagens tanto integrais do corpo dos pacientes em estudo quanto de cada lesão de vitiligo.

Os desfechos avaliados foram:

1) Avaliação da atividade da doença, a partir do julgamento objetivo dos registros fotográficos comparativos pré e pós-tratamento, por dois examinadores médicos, de maneira cega, para determinar a estabilização ou não após um dos tratamentos. O teste de concordância entre os dois especialistas não mostrou qualquer diferença em termos de resultados.

Avaliaram-se cada lesão isolada quanto à sua expansão e

o quadro cutâneo de uma forma global quanto ao aparecimento de novas lesões, classificando-se o resultado como: -Estável - para estabilização do vitiligo e -Instável - para ausência de estabilização. Ainda, avaliou-se a presença ou ausência de repigmentação nos grupos em estudo;

2) Avaliação da atividade da doença com base em relação dos pacientes, por meio do questionário VIDA¹¹ aplicado no momento basal e na 12ª semana pós-tratamento.

Metodologia de análise de dados

Foram utilizados, na análise estatística dos resultados, os seguintes testes: Teste de Wilcoxon, Teste de Mann-Whitney, Teste de Igualdade de Duas Proporções, Teste Exato de Fisher, Intervalo de Confiança para Média, P-valor. Optou-se pela utilização de testes não paramétricos, pois o conjunto de dados possuía uma baixa amostragem (inferior a 30 sujeitos). Nesta análise estatística, foram utilizados os softwares: SPSSV20, Minitab 16 e Excel Office 2010.^{24, 25, 26}

RESULTADOS

Dos 16 pacientes selecionados para o estudo, o número total de indivíduos que completou o tratamento proposto para o Grupo MINO foi de 11 pacientes; e, para o Grupo CORT, cinco pacientes. Um participante que tenha concluído o estudo é definido como um paciente inscrito em conformidade com os critérios de inclusão/exclusão e que tenha comparecido à visita inicial, à visita de acompanhamento e à visita imediatamente após o término do tratamento.

Foi definido para este trabalho um nível de significância de 0,05 (5%). Todos os intervalos de confiança ao longo do trabalho foram construídos com 95% de confiança estatística.

A média de idade dos pacientes do Grupo MINO foi de 42,6 anos e a do Grupo CORT foi de 36,4 anos. Verificou-se que, em ambos os grupos, a variabilidade das idades foi baixa porque o coeficiente de variação foi menor que 50%, demonstrando que os dados são homogêneos.

A distribuição percentual de gênero masculino e feminino entre os grupos de estudo foi de: no Grupo MINO, 81,8% de participantes do gênero feminino e 18,2% do gênero masculino; no Grupo CORT, 60% de participantes do gênero feminino e 40% do gênero masculino.

Após três meses de tratamento, pela análise dos registros fotográficos comparativos pré e pós-tratamento, realizada por dois examinadores médicos de maneira cega, verificou-se que houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO. No Grupo CORT, por sua vez, 60% dos pacientes evoluíram com controle de atividade (Gráfico 1).

Em relação à análise do escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos no que diz respeito ao controle do vitiligo quando comparados os momentos pré e pós-tratamento. No grupo MINO, a média de pontuação foi reduzida de 3,27 para 1,64 (p-valor=0,002), enquanto no Grupo CORT reduziu-se de 3,60 para 3,20 (p-valor=0,157) (Gráfico 2). Essa análise foi feita por grupo, utilizando-se o teste de Wilcoxon.

Analisaram-se também os grupos no ganho, ou seja, na diferença simples entre a média dos resultados de pós menos pré-tratamento dos dados do questionário VIDA, utilizando-se o teste de Mann-Whitney e concluindo-se existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A redução, porém, foi maior no Grupo MINO com -1,64 contra -0,40 do Grupo CORT (p -valor=0,004), evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo nesse grupo de pacientes (Gráfico 3).

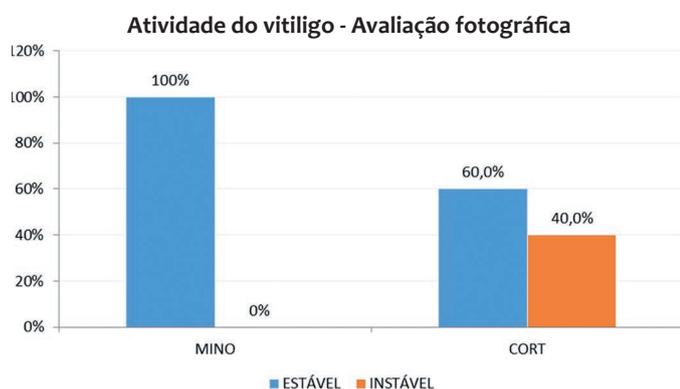


GRÁFICO 1: Atividade do vitiligo: avaliação dos registros fotográficos após o tratamento

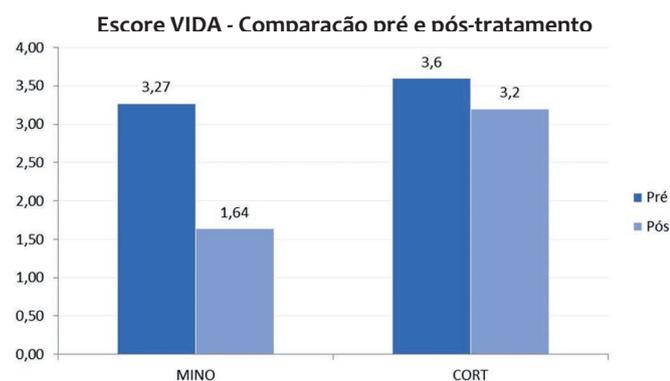


GRÁFICO 2: Comparação pré e pós-tratamento por grupo para o escore VIDA

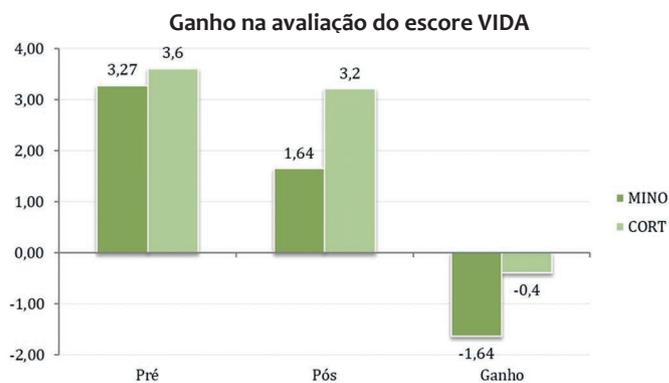


GRÁFICO 3: Ganho = comparação da diferença simples de pós e pré-tratamento na avaliação do escore VIDA entre os grupos

Em alguns pacientes do Grupo MINO, além da estabilização do vitiligo, notou-se repigmentação ao final do terceiro mês de tratamento, como exemplificado nas figuras 1 e 2.

A tabela 1 mostra a distribuição com relação à repigmentação entre os Grupos MINO e CORT, evidenciando, como dado adicional, ao final do tratamento com minociclina, repigmentação em 54,5% dos pacientes em comparação a 20% do grupo em uso de prednisolona.

Nenhum paciente cursou com efeitos colaterais graves durante o estudo, sendo que estes foram mais frequentemente atribuídos ao uso da corticoterapia. Apenas dois dos 11 pacientes referiram efeitos colaterais associados ao uso da minociclina (corrimento vaginal e vertigem), como mostra a tabela 2.

DISCUSSÃO

Vitiligo é um distúrbio de despigmentação da pele, resultante de uma perda seletiva de melanócitos. Ambos os sexos são igualmente afetados, e não há diferenças aparentes nas taxas de ocorrência de acordo com fototipo ou raça.²⁷

É uma doença complexa, associando aspectos genéticos e fatores ambientais a alterações metabólicas e imunes.²⁷

Visando ampliar o arsenal terapêutico, o presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito da minociclina sobre a atividade

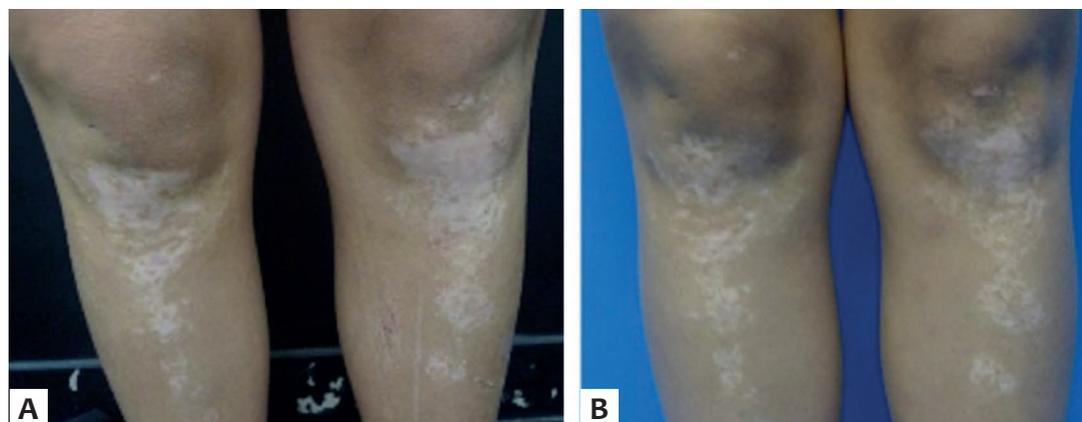


FIGURA 1: (A) Pré e (B) pós-tratamento com minociclina

do vitiligo em comparação ao tratamento convencional, que é o corticosteroide.

A minociclina possui um amplo repertório de ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras em adição ao seu efeito antimicrobiano já bem caracterizado.¹⁴ Seu mecanismo de ação é complexo e ainda não completamente compreendido, incluindo a inibição da produção de radicais livres e de citocinas, interferência na síntese proteica, modulação da ação de metaloproteínas e ação antiapoptótica.¹⁴ Tanto o estresse oxidativo quanto a apoptose mostraram desempenhar um papel significativo na patogênese do vitiligo. Assim, a minociclina oferece uma abordagem potencialmente poderosa para controlar a atividade da doença.¹⁴

Em estudo anterior, Parsad e Kanwar¹⁴ avaliaram a eficácia da minociclina 100mg uma vez por dia em 32 pacientes. O estudo mostrou um controle na progressão da doença em 29/32 pacientes e apenas três pacientes apresentaram desenvolvimento de novas lesões e/ou aumento das lesões existentes. Dez pacien-

tes apresentaram interrupção da despigmentação após quatro semanas de tratamento. Ainda, sete pacientes apresentaram repigmentação de moderada a marcada.

Recentemente, Singh *et al*¹³ realizaram um estudo randomizado controlado para avaliar a eficácia da terapia com minipulsos orais de dexametasona *versus* terapia com minociclina oral em pacientes com vitiligo vulgar ativo. Observaram que, dos 25 pacientes do grupo minociclina, apenas seis (24%) desenvolveram lesões novas durante 24 semanas de seguimento, enquanto que no grupo minipulso oral de dexametasona apenas três (12%) pacientes apresentaram atividade de doença. Esses resultados no grupo minociclina foram comparáveis aos observados no estudo anterior de Parsad e Kanwar.¹⁴

O presente estudo demonstrou que em ambos os tratamentos instituídos, tanto o Grupo MINO quanto o Grupo CORT apresentaram controle na atividade do vitiligo com significância estatística avaliada por meio do questionário VIDA. Contudo, comparando-se os grupos em cada momento do tratamento (pré e pós) e avaliando-se também o ganho (diferença simples entre a média dos resultados de pós menos pré- tratamento do escore VIDA), observou-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados, apontando para melhores efeitos no tratamento com minociclina do que com corticosteroide.

Analisando-se as variáveis repigmentação e estabilização do vitiligo nos grupos de tratamento, notou-se não haver relação estatística entre os dados, ou seja, são variáveis independentes.

Os efeitos colaterais observados foram, de forma descritiva, no grupo MINO: um paciente com corrimento vaginal e um paciente com vertigem; e, no CORT: três dos cinco pacientes referiram efeitos colaterais, sendo edema em dois pacientes e epigastralgia em um deles. Estudos com uma amostra mais significativa podem ser necessários para melhor evidenciar o resultado do uso da minociclina oral no tratamento do vitiligo.

Assim, o uso da minociclina como potencial medicação para controle do vitiligo em atividade seria uma opção terapêutica com efeitos colaterais menos severos em comparação ao uso de corticosteroides sistêmicos por período prolongado.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a eficácia da minociclina no controle do vitiligo em atividade em comparação ao tratamento já consagrado com corticoterapia sistêmica, com efeito de controle de atividade já bem estabelecido. De acordo com o julgamento dos registros fotográficos comparativos antes e depois de três meses de tratamento, houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO, enquanto no Grupo CORT o controle da atividade foi de 60%.

Em relação ao escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos no controle da doença; porém, constatou-se que a redução foi maior no Grupo MINO, evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo. Estudos controlados adicionais devem ser realizados para confirmar sua eficácia. ●

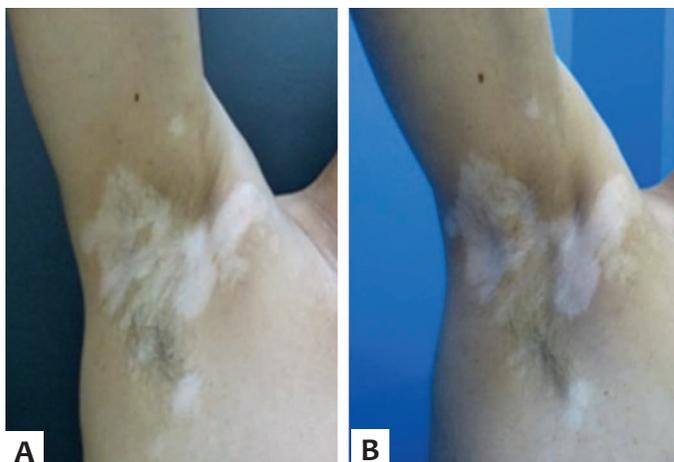


FIGURA 2: (A) Pré e (B) pós-tratamento com minociclina

TABELA 1: Distribuição de “repigmentação”

Repigmentacao	Grupo MINO		Grupo CORT	
	N	%	N	%
Não	5	45,5%	4	80%
Sim	6	54,5%	1	20%
P-valor	0,670		0,058	

TABELA 2: Distribuição de “efeitos colaterais”

Efeitos colaterais	Grupo MINO			Grupo CORT		
	N	%	P-Valor	N	%	P-Valor
Corrimento vaginal	1	9,1%	0,114	0	0%	0,114
Edema	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Edema de face e abdome	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Epigastralgia	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Vertigem	1	9,1%	0,114	0	0%	0,114
Nao	9	81,8%	Ref.	2	40%	Ref.

REFERÊNCIAS

- Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner TA. Vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2004;79(3):335-51.
- Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):608-14.
- Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CC. Vitiligo-part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*. 2011;38(5):419-31.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3th ed. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2007.
- Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2005;80(6):631-6.
- Silva CMR, Pereira LB, Gontijo B, Ribeiro GB. Childhood vitiligo: clinical and epidemiological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):47-51.
- Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, Kirtak N, Inaloz S. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res*. 2014;42(3):799-805.
- Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
- Dicle O. Assessment Methods in Vitiligo. *J Pigment Disord* 2015;02:160.
- Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135(4):407-13.
- Bacigalupi RM, Postolova A, Davis RS. Evidence-Based Non-Surgical Treatments for Vitiligo: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(4):217-37.
- Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(1):29-35.
- Parsad D, Kanwar A. Oral Minocycline in the treatment of vitiligo - A preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):305-7.
- Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂- induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):9-16.
- Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*. 1993;32(10):753-7.
- Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:63-8.
- Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*. 1999;38(7):546-50.
- Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):814-7.
- Kanwar AJ, Dhar S, Dawn G. Oral minipulse therapy in vitiligo. *Dermatology*. 1995;190(3):251-2.
- Banerjee K, Barbhuiya JN, Ghosh AP, Dey SK, Karmakar PR. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):135-7.
- Marchioro HZ, Zunino MMB, Viesi JMZ, Cerci FB, De Castro CCS. Treatment of developing vitiligo with oral mini-pulse of Dexamethasone. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(3):284-7.
- Cloridrato de minociclina. Rio de Janeiro: Ranbaxy Farmacêutica Ltda., [2014]. Bula de remédio.
- Spiegel MR, *Estatística Coleção Schaum*, 3. ed. São Paulo: Editora Afiliada, 1993.
- Vieira S. *Bio Estatística Tópicos Avançados*, 2. ed. Rio de Janeiro: Campus, 2004.
- Vieira S. *Introdução à Bioestatística*, Rio de Janeiro: Campus, 1991.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Gabriela Momente Miquelin |  ORCID 0000-0002-8247-321X

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propeidética e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mariana Morais Tavares Colferai |  ORCID 0000-0002-1667-4988

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propeidética e/ou terapêutica de casos estudados.

Denise Steiner |  ORCID 0000-0001-6450-9234

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.