



ARTIGO ORIGINAL

Eficácia da terapia com inibidor da calcineurina tópico para vitiligo infantil: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos^{☆,☆☆}



Tiande Jiang * e Wenting Wu 

Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China

Recebido em 18 de maio de 2025; aceito em 10 de agosto de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Criança;
Fototerapia;
Inibidores de calcineurina;
Tacrolimo;
Vitiligo

Resumo

Fundamentos: Inibidores de calcineurina tópicos (ICTs) são comumente usados no tratamento do vitiligo pediátrico; entretanto, poucos estudos examinaram especificamente sua eficácia nessa população de pacientes.

Objetivo: Este estudo visa avaliar a eficácia da terapia com ICTs no tratamento do vitiligo infantil.

Métodos: Busca abrangente foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Web of Science para identificar estudos de coorte prospectivos e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia da terapia com ICTs para vitiligo infantil. O desfecho primário foi o sucesso do tratamento, definido como repigmentação $\geq 50\%$. Uma metanálise foi realizada quando apropriado. A certeza da evidência foi classificada com base na abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Resultados: Nove estudos envolvendo um total de 636 pacientes foram incluídos nesta revisão. Cinco estudos foram incluídos na metanálise e dois ECRs preencheram os critérios de elegibilidade com resultados de qualidade moderada. A eficácia da terapia com ICTs para vitiligo infantil foi comparável à da terapia com corticosteroides tópicos (CTs) (razão de risco [RR = 0,70], intervalo de confiança de 95% [IC 95% 0,39-1,25]). Além disso, evidências de baixa certeza indicam que a combinação da terapia com ICTs e fototerapia demonstrou resultados superiores em comparação à fototerapia isolada (RR = 1,32, IC 95% 1,01-1,73).

Limitações do estudo: Os achados são baseados em um número limitado de estudos e pacientes.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501230>

[☆] Como citar este artigo: Jiang T, Wu W. The efficacy of topical calcineurin inhibitor therapy for childhood vitiligo: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. An Bras Dermatol. 2025;100:501230.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Peking University Third Hospital, Pequim, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: jtd13192673343@163.com (T. Jiang).

Conclusão: A terapia com ICTs para vitiligo infantil parece não ser inferior à terapia com CTs. Além disso, a combinação de ICTs e fototerapia pode oferecer resultados superiores em comparação à fototerapia isolada; no entanto, essa conclusão deve ser interpretada com cautela em virtude da baixa certeza das evidências, conforme avaliada pela abordagem GRADE.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O vitiligo é condição caracterizada pela perda de melanócitos funcionais, levando ao aparecimento de máculas e manchas despigmentadas na pele.¹ Pode se manifestar em qualquer idade, com a prevalência de vitiligo infantil variando de 0,0% a 2,16%, enquanto a prevalência de vitiligo em adultos varia de 0,0% a 2,28%.¹ Embora o vitiligo seja geralmente considerado condição assintomática, um estudo indica que quase 30% das crianças com vitiligo apresentam prurido e dor.² O vitiligo infantil pode impactar significativamente não apenas a qualidade de vida das crianças afetadas, mas também o bem-estar emocional de seus cuidadores.^{2,3} O vitiligo é condição dermatológica desafiadora que impõe carga psicológica substancial tanto aos pacientes quanto às suas famílias.

Apesar da eficácia comprovada dos corticosteroides tópicos (CTs) no vitiligo infantil, preocupações com os efeitos colaterais dos corticosteroides são generalizadas.⁴⁻⁶ A pomada de tacrolimo, um inibidor da calcineurina tópico (ICT), demonstrou promover a melanogênese modulando o crescimento dos queratinócitos e estimulando a migração dos melanócitos.^{7,8} Ao contrário dos CTs, o uso prolongado de ICTs está associado a efeitos colaterais mínimos em pacientes com dermatite atópica.⁹ De acordo com a busca realizada, existem poucas revisões sistemáticas combinadas com metanálises sobre o tratamento com ICTs para vitiligo infantil. Diante disso, é crucial avaliar a eficácia dos ICTs especificamente para o vitiligo infantil, a fim de estabelecer protocolos de tratamento baseados em evidências e adaptados a essa população.

Métodos

Esta revisão foi realizada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).¹⁰ Esta revisão sistemática foi registrada na base de dados PROSPERO, com o ID de registro CRD42024629173.

Estratégia de busca

Dois revisores (T.J. e W.W.) realizaram buscas independentes em bases de dados que incluíam MEDLINE, EMBASE e Web of Science, em todas as bases de dados estabelecidas até 25 de novembro de 2024. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de coorte prospectivos foram identificados pela busca, utilizando os seguintes termos: "child", "pediatric", "vitiligo", "tacrolimus", "pimecrolimus", "calcineurin inhibitor". Foram incluídos estudos publicados online, impressos ou no prelo.

A estratégia de busca é: 1) Pubmed: ("child"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract]) AND "vitiligo"[MeSH Terms] AND ("tacrolimus"[Title/Abstract] OR "pimecrolimus"[Title/Abstract] OR "calcineurin inhibitors"[MeSH Terms]); 2) Embase: ('child'/exp OR 'child'/ti,ab OR 'pediatric'/exp OR 'pediatric'/ti,ab); AND 'vitiligo'/exp AND ('tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/ti,ab OR 'pimecrolimus'/ti,ab OR 'calcineurin inhibitors'/exp); 3) Web of Science: TS= ("child" OR "pediatric") AND TS= ("vitiligo") AND TS= ("tacrolimus" OR "pimecrolimus" OR "calcineurin inhibitor").

Seleção dos estudos

Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos. Caso não houvesse informações suficientes nos resumos, os dois revisores examinariam os textos completos e resolveriam quaisquer diferenças por meio de discussão. Os critérios de inclusão foram: 1) os participantes eram crianças (< 18 anos); 2) pelo menos um grupo tratado com ICTs; 3) diagnóstico de vitiligo (incluindo, mas não limitado a, vitiligo não segmentar, vitiligo segmentar e vitiligo indeterminado/não classificado). Os critérios de exclusão foram: 1) publicação duplicada; 2) artigos sem textos completos disponíveis; 3) artigos em outros idiomas que não o inglês.

Extração de dados

Dois revisores realizaram a extração de dados de maneira independente. O modelo para extração foi construído por meio da extração piloto de três artigos selecionados. Os seguintes itens de dados incluíram o sobrenome dos primeiros autores, país dos estudos, ano das publicações, número de participantes/lesões, tipo de tratamento e duração dos tratamentos. Caso os estudos fossem publicados pelo mesmo autor, dois revisores verificariam se os dados se sobrepunham ou não.

Avaliação do risco de viés

A qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada por dois revisores independentes. Dois revisores avaliaram o risco de viés usando a ferramenta de avaliação de qualidade da colaboração Cochrane (ROB-2), que incluiu a avaliação de viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses.¹¹ O risco de viés de estudos de coorte prospectivos foi avaliado pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS) nas categorias seleção, comparabilidade e desfecho.¹² As discordâncias foram resolvidas por meio de discussões entre dois revisores.

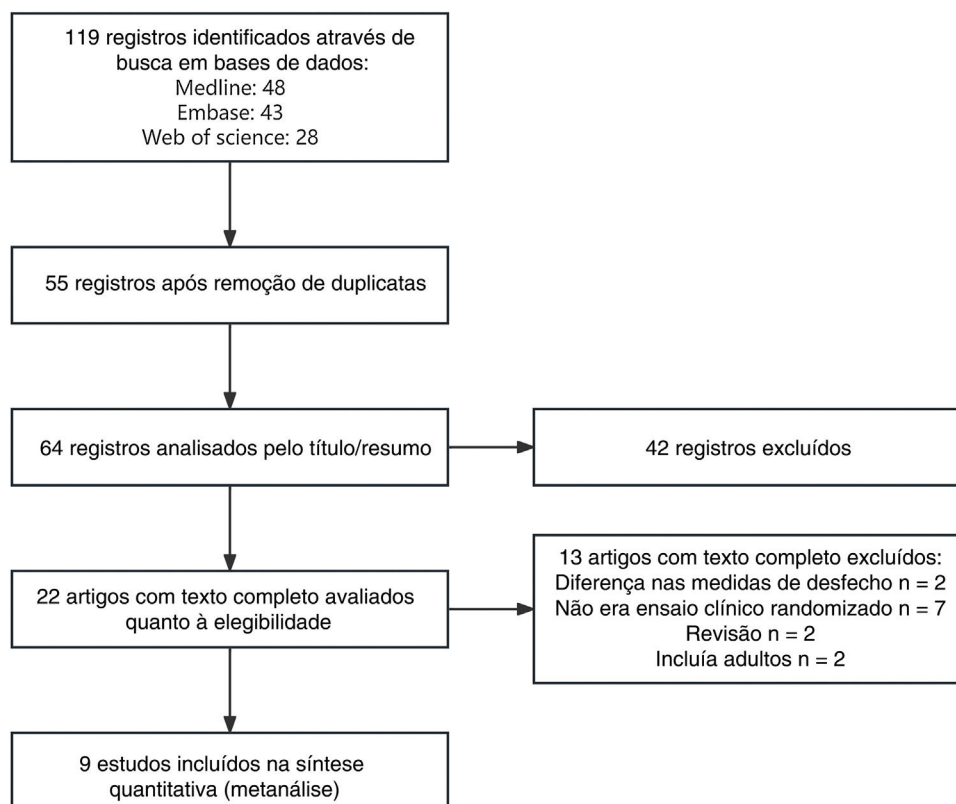


Figura 1 Diagrama de fluxo da identificação dos estudos selecionados.

Classificação da certeza da evidência

A certeza da evidência de desfechos relevantes foi classificada com base nas diretrizes GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) atuais, que foram divididas em quatro categorias: alta, moderada, baixa e muito baixa.¹³ Esse método foi desenvolvido para classificar a certeza geral da evidência.

Medidas de desfecho

O desfecho primário de interesse foi a extensão da repigmentação, definida como 75% ou mais. No entanto, dois estudos utilizaram um limiar de 50% ou mais de repigmentação como critério de sucesso.^{14,15} Dado o número limitado de estudos incluídos nas metanálises, escolheu-se 50% ou mais de repigmentação como o desfecho principal desta revisão.

Análise estatística

O Review Manager, versão 5.2, foi utilizado para realizar as metanálises quantitativas, utilizando o método de Mantel-Haenszel (M-H) e calculando a razão de risco (RR) combinada com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado.

Resultados

Resultados da busca

Um total de nove artigos foi incluído nesta revisão.¹⁴⁻²² O diagrama de fluxo PRISMA é apresentado na [figura 1](#).

Descrição dos estudos incluídos

Um total de nove artigos, abrangendo 636 pacientes, foi incluído nesta revisão ([tabela 1](#)).¹⁴⁻²² Desses, cinco estudos envolvendo 323 pacientes foram incluídos na metanálise.^{15-17,19,20} A faixa etária da população do estudo não foi especificada em dois estudos,^{15,22} enquanto os estudos restantes incluíram pacientes com idade entre 2 e 18 anos. Quatro estudos compararam a eficácia dos ICTs com o CTs,^{14,15,17,20} dos quais três foram incluídos na metanálise.^{15,17,20}

Seis estudos examinaram os efeitos do ICT combinado com outros tratamentos em comparação à monoterapia.^{15,16,18,19,21,22} Entre eles, três estudos compararam o ICT combinado com fototerapia à fototerapia isolada.^{15,16,19} Dois desses estudos compararam especificamente a combinação de tacrolimo com fototerapia à fototerapia isolada,^{15,16} enquanto outros dois estudos compararam o tratamento com pimecrolimus combinado com laser Excimer de 308nm ao laser Excimer isolado.^{15,19} Três estudos foram excluídos da metanálise.^{18,21,22}

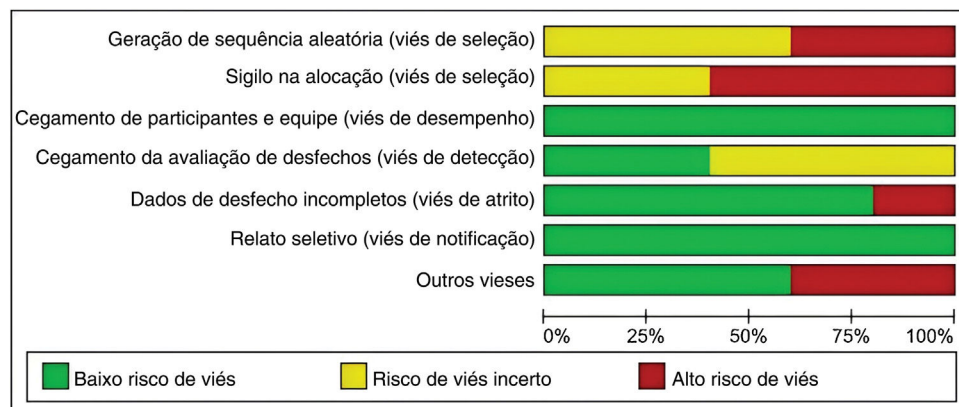
Avaliação do risco de viés entre os ensaios clínicos incluídos

Entre os dois estudos de coorte prospectivos, um recebeu 4 pontos na NOS,¹⁷ e o outro recebeu 6 pontos.¹⁶ De acordo com os critérios da NOS, os estudos com escore ≥ 7 pontos foram considerados de alta qualidade, enquanto aqueles com escore ≤ 3 pontos foram classificados como de baixa qualidade. Ambos os estudos foram categoriza-

Tabela 1 Características dos estudos incluídos nesta revisão

Estudo			Tamanho da amostra		Intervenção		Duração do tratamento
Autor, ano	Tipo	País	Caso	Controle	Caso	Controle	
Alshiyab et al., ²¹ 2016	Ensaio controlado randomizado	Jordania	25	25	0,1% tacrolimo + 308 nm lâmpada Excimer	0,1% tacrolimo	180 D
Alshiyab et al., ²² 2016	Ensaio controlado randomizado	Jordania	25	24	0,1% tacrolimo + pseudocatalase/ superóxido dismutase gel	0,1% tacrolimo	9 M
Dayal et al., ¹⁶ 2016	Ensaio clínico prospectivo aberto	Índia	20	20	0,03% tacrolimo + UVB/NB	UVB/NB	24 S
Li et al., ¹⁵ 2018	Ensaio controlado randomizado l	China	77/ 74	82/ 78	0,1% tacrolimo + 308 nm <i>laser</i> / 1% pimecrolimus + 308 nm <i>laser</i>	Halometasona + 308 nm <i>laser</i> / 308 nm <i>laser</i>	12 S
Ho et al., ¹⁴ 2011	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Canadá	31	30	0,1% tacrolimo	0,05% propionato de clobetasol	24 S
Köse et al., ¹⁷ 2010	Ensaio comparativo aberto, unicêntrico	Turquia	20	20	1% pimecrolimus	0,1% mometasona	12 S
Farajzadeh et al., ¹⁸ 2009	Estudo randomizado, simples-cego e controlado por placebo	Irã	60	60	1% pimecrolimus + microdermoab-	1% pimecrolimus	10 D
Yang et al., ¹⁹ 2009	Estudo simples-cego, randomizado	China	48	48	rasão 1% pimecrolimus + 308 nm <i>laser</i>	308 nm <i>laser</i>	15 S
Lepe et al., ²⁰ 2003	Ensaio duplo-cego randomizado	México	20	20	0,1% tacrolimo	0,05% propionato de clobetasol	8 S

D, dias; M, meses; S, semanas.

**Figura 2** Gráfico de risco de viés.

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Sigilo na alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e equipe (viés de desempenho)	Cegamento da avaliação de desfechos (viés de detecção)	Dados de desfecho incompletos (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de notificação)	Outros vieses	Risco geral
Dayal 2016	●	●	●	●	●	●	●	●
Köse 2010	●	●	●	?	●	●	●	●
Lepe 2003	?	●	●	●	●	●	●	●
Li 2018	?	?	●	?	●	●	●	●
Yang 2009	?	?	●	?	●	●	●	●

Figura 3 Resumo do risco de viés. Círculo vermelho, alto risco; círculo amarelo, risco incerto de viés ou alguma preocupação; círculo verde, baixo risco.

dos como estudos de qualidade média. Os resultados dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) estão resumidos nas figuras 2 e 3. Todos os estudos na figura 3 apresentaram pelo menos um domínio com alto risco de viés, o que levaria a um risco geral de alto risco.

Efeito das intervenções

ICTs versus CTs

Os ICTs utilizados nesses estudos incluíram 0,1% de tacrolimo e 1% de pimecrolimus, enquanto os CTs incluíram halometasona, clobetasol a 0,05% e mometasona a 0,1%. Um modelo de efeitos aleatórios foi aplicado, revelando que não houve diferença estatisticamente significativa entre CTs e ICTs na promoção de 50% ou mais de repigmentação ($RR=0,70$, IC 95% 0,39-1,25; fig. 4A). A evidência para isso foi um GRADE muito baixo (tabela 2). Outro estudo não incluído na metanálise também mostrou que os CTs e os ICTs ofereceram benefícios semelhantes.¹⁴

Em um ensaio clínico prospectivo randomizado de tratamento com pimecrolimus, o grupo pimecrolimus foi menos eficaz no tratamento de lesões faciais e cervicais em 64,5% (20/31) e mais eficaz em lesões acrais em 80,0% (4/5).¹⁵

Por outro lado, o grupo tacrolimo apresentou menor eficácia para lesões acrais em 50,0% (3/6), porém maior eficácia em lesões no tronco em 88,2% (30/34).¹⁵ Em um ensaio clínico aberto, unicêntrico e comparativo, o pimecrolimus foi menos eficaz nas extremidades e no tronco em comparação com a face.¹⁷ Um estudo clínico randomizado duplo-cego sugeriu que a maior parte da repigmentação ocorreu na face em pacientes tratados com tacrolimo tópico.²⁰ Além disso, o estudo observou que o uso de CTs resultou no desenvolvimento de uma ilha de pigmento ao redor do folículo piloso, enquanto a nova pigmentação no grupo tacrolimo apresentou padrão centripeto mais uniforme, mesclando-se à cor normal da pele.²⁰ Em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, CTs e ICTs apresentaram efeitos semelhantes no vitiligo em crianças, tanto na área facial quanto na não facial.¹⁴ Em relação aos eventos adversos, foram incluídos 60 pacientes ao todo. No grupo CTs, 8,3% (5/60) dos pacientes apresentaram atrofia cutânea, 6,7% (4/60) apresentaram telangiectasia, enquanto 8,3% (5/60) dos pacientes no grupo ICTs relataram sensação de queimação ou prurido.^{17,20}

ICT combinado com outro tratamento versus monoterapia

Três metanálises quantitativas foram conduzidas. A primeira metanálise incluiu três ensaios clínicos comparando a eficácia do ICT combinado com fototerapia versus fototerapia isolada (fig. 4B).^{15,16,19} O tratamento com ICT incluiu 0,1% de tacrolimo, 0,03% de tacrolimo e 1% de pimecrolimus, enquanto os tratamentos com fototerapia incluíram o laser Excimer de 308 nm e a radiação ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB). A combinação de ICT e fototerapia demonstrou efeito significativamente superior no vitiligo infantil ($RR=1,32$, IC 95% 1,01-1,73) com base no modelo de efeitos aleatórios. A evidência para isso foi baixo GRADE (tabela 3).

A segunda metanálise incluiu dois ensaios clínicos, comparando a eficácia do tacrolimo combinado com fototerapia versus fototerapia isolada (fig. 5A).^{15,16} Um estudo utilizou tacrolimo 0,03% com NB-UVB, e o outro utilizou tacrolimo 0,1% com o laser Excimer de 308 nm. Os resultados não mostraram diferença estatística entre os dois grupos ($RR=1,76$, IC 95% 0,80-3,89), de acordo com a agregação dos efeitos aleatórios dos resultados. A evidência para isso foi classificação GRADE muito baixa (tabela 4). A resposta foi considerada mais eficaz na face e no tronco do que nas extremidades em um estudo aberto.¹⁶ Os efeitos adversos relatados neste estudo incluíram eritema em 10,0% (2/20) dos pacientes, bolhas em 5,0% (1/20) e prurido em 5,0% (1/20) dos pacientes.¹⁶

A terceira metanálise envolveu dois ensaios clínicos comparando a combinação de pimecrolimus a 1% e tratamento com laser Excimer de 308 nm com o tratamento com laser Excimer de 308 nm isolado para vitiligo infantil (fig. 5B).^{15,19} A análise dos efeitos aleatórios revelou que a terapia combinada teve efeito significativamente superior ($RR=1,23$, IC 95% 1,02-1,47). A evidência para isso foi o baixo GRADE (tabela 5). Em um ensaio clínico comparativo direito/esquerdo, simples-cego, dos 48 pacientes que receberam o laser Excimer de 308 nm, 16,7% (8/48) apresentaram sensação leve de queimação, 6,3% (3/48)

Tabela 2 Classificação da certeza da evidência do inibidor da calcineurina tópico *versus* corticosteroide tópico

Nº de estudos	Desenho	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Ação indireta	Imprecisão	Outras considerações	ICT	CTs	Relativo (IC95%)	Absoluto		
>50% repigmentation 3	Ensaio randomizados	Grave ^a	Grave ^b	Nenhuma ação indireta grave	Grave ^c	Nenhuma	123/191 (64,4%)	90/122 (73,8%) 65%	RR 0,7 (0,39 a 1,25)	221 a menos por 1000 (de 450 a menos para 184 a mais) 195 a menos por 1000 (de 396 a menos para 162 a mais)	ÁOOO MUITO BAIXA	

^a Falta de informações sobre a randomização da medida de desfecho.^b $I^2 > 50\%$.^c A população é pequena.**Tabela 3** Classificação da certeza da evidência da terapia combinada de inibidor de calcineurina tópico e fototerapia *versus* fototerapia isoladamente

Nº de estudos	Desenho	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Ação indireta	Imprecisão	Outras considerações	Politerapia	Monoterapia	Relativo (IC95%)	Absoluto		
> 50% repigmentation 3	Ensaio randomizados	Grave ^a	Nenhuma inconsistência grave	Nenhuma ação indireta grave	Grave ^b	Nenhuma	159/219 (72,6%)	78/146 (53,4%) 57,7%	RR 1,32 (1,01 a 1,73)	171 a mais por 1000 (de 5 a mais para 390 a mais) 185 a mais por 1000 (de 6 a mais para 421 a mais)	ÁOOO BAIXA	

^a Falta de informações sobre a randomização da medida de desfecho.^b A população é pequena.

Tabela 4 Classificação da certeza da evidência da terapia combinada de Tacrolimo e fototerapia *versus* fototerapia isoladamente

Nº de estudos	Desenho	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Ação indireta	Imprecisão	Outras considerações	Calci + exci	Exci	Relativo (IC95%)	Absoluto		
> 50% repigmentation 2	Ensaaios randomizados	Grave ^a	Grave ^b	Nenhuma ação indireta grave	Grave ^c	Nenhuma	71/97 (73,2%)	49/98 (50%) 38,9%	RR 1,76 (0,8 a 3,89)	380 a mais por 1000 (de 100 a menos para 1000 a mais) 296 a mais por 1000 (de 78 a menos para 1000 a mais)	ÂOOO MUITO BAIXA	

^a Falta de informação sobre a randomização da medida de desfecho.^b $I^2 > 50\%$.^c A população é pequena.**Tabela 5** Classificação da certeza da evidência da terapia combinada de pimecrolimus e laser excimer de 308 nm *versus* laser excimer de 308 nm isoladamente

Nº de estudos	Desenho	Avaliação de qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Ação indireta	Imprecisão	Outras considerações	Poli	Mono	Relativo (IC95%)	Absoluto		
> 50% repigmentation 2	Ensaaios randomizados	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Nenhuma ação indireta grave	Grave ^b	Nenhuma	88/122 (72,1%)	74/126 (58,7%) 59,1%	RR 1,23 (1,02 a 1,47)	135 a mais por 1000 (de 12 a mais para 276 a mais) 136 a mais por 1000 (de 12 a mais para 278 a mais)	ÂOOO BAIXA	

^a Falta de informação sobre a randomização da medida de desfecho.^b A população é pequena.

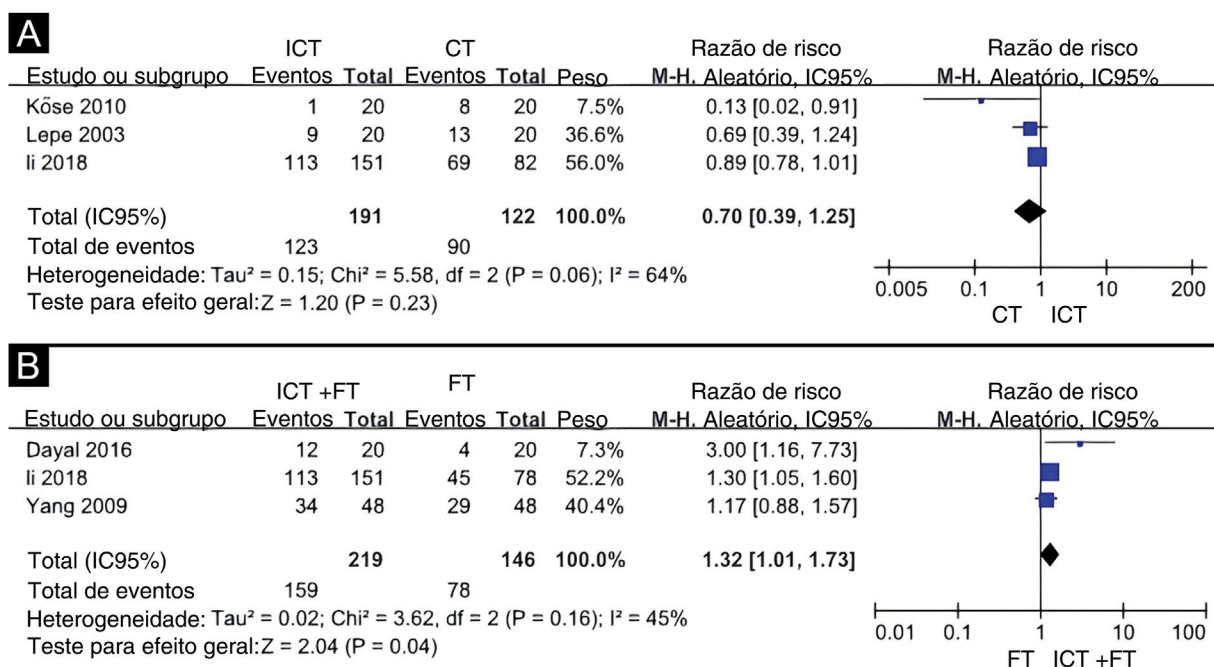


Figura 4 Metanálise de gráfico do tipo *forest plot* da taxa de repigmentação do inibidor da calcineurina tópico *versus* corticosteroide tópico (A), terapia combinada de inibidor da calcineurina tópico e fototerapia *versus* fototerapia isoladamente (B). IC, intervalo de confiança; ICT, inibidor da calcineurina tópico; CT, corticosteroide tópico; FT, fototerapia.

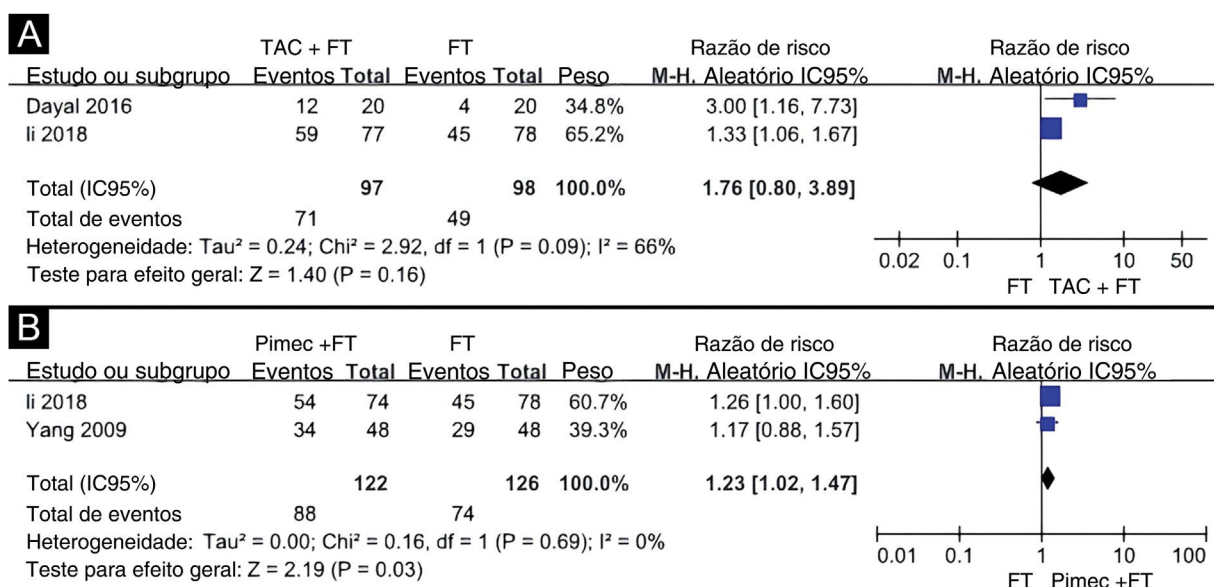


Figura 5 Terapia combinada de tacrolimo e fototerapia *versus* fototerapia isolada (A), terapia combinada de pimecrolimus e *laser* Excimer de 308 nm *versus laser* Excimer de 308 nm isolado (B). Tac, tacrolimo; Pimec, pimecrolimus.

apresentaram bolhas e 14,6% (7/48) apresentaram prurido.¹⁹ Alguns desses pacientes apresentaram piora dos sintomas após o uso de pimecrolimus.¹⁹

Três estudos não foram incluídos na metanálise.^{18,21,22} Nesses estudos, o ICT combinado com microdermoabrasão ou com lâmpada Excimer de 308 nm demonstrou maior eficácia do que o ICT isoladamente.^{18,21} No entanto, a combinação de tacrolimo e gel tópico de pseudocata-

lase/superóxido dismutase não pareceu oferecer benefício adicional.²²

Discussão

A presente revisão sistemática forneceu a primeira evidência específica para crianças que sustenta duas conclusões fundamentais: 1) os ICTs alcançaram taxas de repigmentação

≥ 50% comparáveis às dos CTs potentes (RR=0,70, IC 95% 0,39-1,25) com segurança superior; 2) a eficácia foi influenciada pelo sítio anatômico. A eficácia comparável entre os ICTs e os CTs potentes contrastou com os dados de estudos pediátricos e adultos.²³ Essa divergência provavelmente decorreu de diferenças no desenvolvimento da biologia da pele: a epiderme mais fina das crianças pode aumentar a penetração dos ICTs, potencialmente compensando a menor potência anti-inflamatória. Recomendações de tratamento de consenso recentes de 2024, publicadas no *JAMA Dermatology*, identificaram os ICTs aplicados duas vezes ao dia como terapias de primeira linha baseadas em evidências para o tratamento do vitiligo pediátrico e adolescente.²⁴ De acordo com a revisão sistemática, tanto os CTs quanto os ICTs demonstraram eficácia semelhante no tratamento do vitiligo infantil (RR=0,70; IC 95% 0,39-1,25). Os presentes achados corroboraram o uso de ICTs como terapia de primeira linha para pacientes pediátricos com vitiligo.

Entretanto, a presente revisão apresentou várias limitações. Primeiro, a heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise permaneceu uma questão de preocupação. Segundo, os tamanhos das amostras (tanto em termos de número de pacientes quanto de lesões), duração do seguimento e número de estudos foram relativamente pequenos. Por fim, a revisão pode ser limitada pelo risco de viés dos estudos.

A maioria dos estudos incluídos na análise utilizou tacrolimo 0,1%. No entanto, foi desafiador obter cobertura nos EUA, visto que muitos convênios limitam a cobertura a 0,03% de tacrolimo para pacientes < 16 anos. Não foi encontrada nenhuma literatura comparando a eficácia de tacrolimo 0,03% e corticosteroides tópicos em crianças com vitiligo. Em uma revisão sistemática sobre dermatite atópica, comparação com corticosteroide tópico leve comumente utilizado mostrou que tacrolimo 0,03% foi mais eficaz, enquanto nenhuma diferença significativa foi encontrada entre tacrolimo 0,03% e corticosteroides de potência média.²⁵ Espera-se que futuros estudos clínicos comparem tacrolimo 0,03% com corticosteroides tópicos para o tratamento de vitiligo em crianças.

Vários outros achados foram relatados nesta revisão sistemática: 1) a combinação de ICTs com fototerapia mostrou alguma melhora nos resultados em comparação com a fototerapia isoladamente; entretanto, a significância estatística foi marginal, e a relevância clínica dessa diferença deve ser cuidadosamente considerada; 2) do mesmo modo, a combinação de pimecrolimus tópico com um *laser* Excimer de 308nm apresentou resultados ligeiramente melhores em comparação à terapia com *laser* Excimer isoladamente. Apesar desses achados, a significância clínica dessas melhoras permanece incerta.

Tacrolimo a 0,03% associado ao UVB/NB demonstrou eficácia variável, com lesões faciais apresentando resposta boa a excelente (100%), em comparação com manchas nos membros (75%).¹⁶ Lesões na face e pescoço (73,08%) foram mais afetadas do que aquelas nos membros (63,64%) por tacrolimo a 0,1% associado ao UVB/NB.¹⁵ A eficácia limitada em regiões acrais exigiu terapias adicionais (p.ex., sessões prolongadas de fototerapia ou intervenções cirúrgicas ou para melhorar a permeabilidade dos medicamentos), aumentando indiretamente os custos cumulativos devido a falhas sequenciais no tratamento.

A ação dos ICTs (como o tacrolimo) no vitiligo incluem: 1) os ICTs regulam negativamente citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, e induzem citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina IL-10; 2) promovem a migração e proliferação de melanócitos e melanoblastos; 3) induzem a melanogênese por meio do aumento da expressão da tirosinase e da atividade da dopa oxidase; 4) reduzem o estresse oxidativo e melhoram a capacidade antioxidante.²⁶⁻²⁸

O tratamento inicial com ICTs pode causar irritação local, eritema, sensação de queimação e prurido.²⁹ O risco desses efeitos colaterais pode ser aumentado na terapia combinada. Havia preocupações sobre se os ICTs poderiam aumentar o risco de câncer.³⁰ No entanto, dois estudos não encontraram evidências significantes que associassem o uso de ICT ao risco aumentado de câncer de pele ou linfoma.^{31,32}

Embora as formulações de ICTs geralmente apresentem custos iniciais mais elevados em comparação com os CTs, as menores taxas observadas de eventos adversos que interrompem o tratamento podem resultar em economia de custos a longo prazo através de maior adesão e redução do manejo de complicações. Análises farmacoeconômicas regionais seriam necessárias para otimizar as decisões sobre o formulário.

Conclusão

A terapia com ICTs para vitiligo infantil parece não ser inferior à terapia com CTs. Além disso, a combinação de ICT e fototerapia pode oferecer resultados superiores à fototerapia isolada; no entanto, essa conclusão deve ser interpretada com cautela em virtude da baixa certeza das evidências, avaliada pelo GRADE. O ICT, ou sua combinação com outros tratamentos, é opção promissora para pacientes pediátricos com vitiligo. Entretanto, mais ensaios clínicos com amostras maiores e metodologias mais rigorosas são necessários para uma análise quantitativa mais abrangente.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Tiande Jiang: Concepção e planejamento do estudo, obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados, análise estatística, elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante, aprovação da versão final do manuscrito.

Wengting Wu: Obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados, análise estatística.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

- Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51:1206–12.
- Silverberg JI, Silverberg NB. Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:309–18.
- Andrade G, Rangu S, Provini L, Putterman E, Gauthier A, Castelo-Soccio L. Childhood vitiligo impacts emotional health of parents: a prospective, cross-sectional study of quality of life for primary caregivers. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4:20.
- Passeron T. Medical and maintenance treatments for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35:163–70.
- Passeron T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet*. 2020;396:74–5.
- Nicolaidou E, Mastrafitsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood vitiligo. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:515–26.
- Huang H, Wang X, Ding X, Xu Q, Hwang SK, Wang F, et al. Effect and mechanism of tacrolimus on melanogenesis on A375 human melanoma cells. *Chin. Med. J.* 2014;127:2966–71.
- Fricain JC, Sibaud V, Campana F, Lepreux S, Taïeb A. Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus. *Dermatology*. 2005;210:229–32.
- Hu W, Lin F, Lei J, Xu AE. Impacts of exposure to topical calcineurin inhibitors on metabolism in vitiligo infants. *Pediatr Res*. 2023;93:661–5.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:45.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al., Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches the GRADE working group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4:1–7.
- Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*. 2011;165:626–32.
- Li L, Liang Y, Hong J, Lan L, Xiao H, Xie Z. The effectiveness of topical therapy combined with 308-nm excimer laser on vitiligo compared to excimer laser monotherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:e53–5.
- Dayal S, Sahu P, Gupta N. Treatment of childhood vitiligo using tacrolimus ointment with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:646–51.
- Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:133–9.
- Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SH. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:286–91.
- Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:354–6.
- Lepe V, Moncada B, Castaneda-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.
- Alshiyab D, Ba-Shammakh SA, Al-Fakih A, Tashman O, Sarakbi D, Al-Qarqaz F, et al. Efficacy and safety of 308-nm excimer lamp combined with tacrolimus 0.1% ointment vs tacrolimus 0.1% ointment as monotherapy in treating children with limited vitiligo: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2024;35:2296851.
- Alshiyab DM, Al-Qarqaz FA, Muhaidat JM, Alkhader YS, Al-Sheyab RF, Jafaar SI. Comparison of the efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and tacrolimus 0.1% plus topical pseudo-catalase/superoxide dismutase gel in children with limited vitiligo: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:146–9.
- Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:243–5.
- Renert-Yuval Y, Ezzedine K, Grimes P, Rosmarin D, Eichenfield LF, Castelo-Soccio L, et al. Expert recommendations on use of topical therapeutics for vitiligo in pediatric, adolescent, and young adult patients. *JAMA Dermatol*. 2024;160:453–61.
- El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009;54:76–87.
- 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.
- Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol*. 2006;155:1037–40.
- Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, Fouty E, Benammar L, Vadoud-Seyedi J, et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:131–7.
- Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M. The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. *Australas J Dermatol*. 2020;61:e1–9.
- McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:425–36.
- Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *J Dermatol*. 2018;45:936–42.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808–16.