

Perfil epidemiológico e clínico do vitiligo em um hospital de ensino

Epidemiological and clinical profile of vitiligo in a teaching hospital

Carmelia Matos Santiago Reis¹
 Letícia de Paula Vasques²
 Lorrane Silva Leal³
 Eugenio Galdino de Mendonça Reis Filho⁴
 Damião Marcelo Pontes Feitosa⁵

¹Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense, Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Médica em Dermatologia da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

²Graduanda em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde – Brasília, Distrito Federal.

³Graduanda em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde – Brasília, Distrito Federal.

⁴Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Médico Dermatologista da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Endereço: Hospital Regional da Asa Norte/ SES-DF, Setor Médico Hospitalar Norte, Quadra 101- Área Especial, Asa Norte - Brasília, DF

⁵Mestre em Ciências da Saúde, Médico Cirurgião Plástico da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Contato para correspondência: Hospital Regional da Asa Norte/ SES-DF, Setor Médico Hospitalar Norte, Quadra 101- Área Especial, Asa Norte - Brasília, DF. E-mail: reiscarmelia@gmail.com

RESUMO

Objetivo: determinar o perfil epidemiológico e clínico de indivíduos atendidos no principal centro de referência em dermatologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Métodos: estudo descritivo retrospectivo analisando dados do primeiro atendimento de 323 indivíduos do Hospital Regional da Asa Norte, a partir do Sistema de Informação em Saúde TRAKCARE entre 2010 e 2017 e de fichas resumo dos indivíduos submetidos a transplante de auto enxerto de células epidérmicas.

Conclusão: houve prevalência do sexo feminino, adultos entre 20 e 59 anos e das formas não segmentar e comum da doença. Também tiveram destaque os tratamentos com mama-cadela e transplante autólogo de melanócitos.

Palavras-chave: Vitiligo; Autoimunidade; Epidemiologia; Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: to determine the epidemiological and clinical profile of individuals seen at the main dermatology reference center of Secretaria de Saúde of Distrito Federal.

Methods: descriptive and retrospective study analyzing data of the first attending of 323 individuals in Hospital Regional da Asa Norte, using the Health Information System TRAKCARE between 2010 and 2017 and summary files of individuals undergoing epidermal cell autograft transplantation.

Conclusion: there was a prevalence of woman, adults between 20 and 59 years old and non-segmental and common forms of the disease. Also with emphasis on treatment with mama-cadela and autologous melanocytes transplant.

Keywords: Vitiligo; Autoimmunity; Epidemiology; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma discromia caracterizada pela presença de máculas acrômicas ou hipocrômicas em pele e mucosas, com evolução progressiva e que afeta cerca de 0,5 a 2% da população mundial¹. Sua etiologia ainda é controversa, mas a principal hipótese é autoimune, gerando a destruição de melanócitos. O componente genético continua sendo um fator importante, tendo em vista que muitos indivíduos com vitiligo têm histórico familiar da doença²⁻³.

Segundo o último consenso global sobre vitiligo, a doença pode ser classificada como segmentar, não segmentar e indeterminada, de acordo com sua distribuição corporal⁴. O vitiligo segmentar é definido por manchas em região unilateral do corpo. Já o não segmentar costuma ter distribuição bilateral e simétrica, tendo como subtipos: vitiligo acrofacial, generalizado, universal, mucoso e misto. Grande parte dos portadores dessa afecção possuem a doença não estável e têm o estresse emocional como um dos principais fatores desencadeantes das alterações dermatológicas^{3,5}.

Poucos são os estudos acerca da epidemiologia do vitiligo no Brasil, sendo em sua maioria voltados para a faixa etária infantil⁶. Por essa razão, este trabalho visa determinar o perfil epidemiológico e clínico de indivíduos atendidos no principal centro de referência em dermatologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, a fim de contribuir para a ampliação dos dados estatísticos e aprimorar a forma de conduta e tratamento da doença.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, realizado a partir da análise de dados do primeiro atendimento registrado de 329 indivíduos atendidos no ambulatório da unidade de dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN, levantados a partir do Prontuário Eletrônico do Paciente e de fichas resumo dos indivíduos submetidos a transplante de auto enxerto de células epidérmicas no período de 01/janeiro de 2010 a 31/dezembro de 2017.

Incluíram-se no estudo todos os prontuários com características clínicas que diagnosticavam o vitiligo. Excluíram-se todos os prontuários indevidamente preenchidos e os que não apresentavam os dados solicitados no protocolo de registro de dados, resultando em 323 indivíduos analisados.

As variáveis analisadas foram: sexo, cor da pele, idade, idade de início da doença, tempo de duração da doença, comorbidades, distribuição durante os anos analisados, procedência, forma clínica, topografia da lesão, hereditariedade, métodos de auxílio diagnóstico, tratamento e realização de transplante de melanócitos. As formas clínicas dos participantes foram classificadas em seis tipos: focal (presença de uma ou mais máculas acrômicas em uma determinada área, sem distribuição específica); segmentar (presença de uma ou mais máculas acrômicas envolvendo um segmento unilateral do corpo, frequentemente seguindo a distribuição de um dermatomo); comum (máculas acrômicas de distribuição aleatória); acrofacial (presença de lesões típicas na parte distal das extremidades e face); misto (acrofacial e vulgar, segmentar e acrofacial e/ou comum); e universal (despigmentação de mais de 50% da pele e/ou mucosa).

Os dados foram inseridos em formulário eletrônico da Google® e processados em Microsoft® Excel para análise de frequência e porcentagem, pelo qual também se elaboraram as figuras.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (CEP/FEPECS/SES/DF), sob o número do parecer 2.852.550, e segue os aspectos éticos descritos na Resolução CNS/MS 466/2012. Foram mantidos o sigilo e a confidencialidade dos indivíduos dos dados coletados.

RESULTADOS

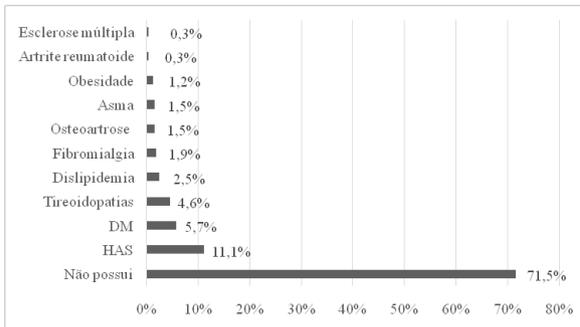
Foram analisados 323 casos diagnosticados de vitiligo, em um período de sete anos - janeiro de 2010 a dezembro de 2017, na Unidade de Dermatologia do HRAN. Desses, 206 (63,8%) foram do sexo feminino e 117 (36,2%) do sexo masculino.

Com relação às idades dos sujeitos, a média correspondeu aos 33,6 anos. As faixas etárias variaram de 1 a 88 anos sendo 34,7% crianças e adolescentes (0 a 19 anos), 53,4% adultos (de 20 a 59 anos) e 11,9% idosos (de 60 anos ou mais).

Em relação à cor, somente 18,3% tinham registro sobre a cor da pele dos indivíduos, sendo 11,1% pardos, 5,3% brancos e 1,9% pretos. As regiões de procedência foram o Distrito Federal (94,2%), Goiás (3,7%), Minas Gerais (0,9%), Bahia (0,3%) e 0,9% não foram registradas.

Do total de indivíduos, 231 (71,5%) não apresentavam comorbidades e, dentre os que apresentavam, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente, correspondendo a 11,1% (Figura 1). Tireoidopatias foram identificadas em 4,6% dos indivíduos, sendo 4,3% hipotireoidismo e 0,3% hipertireoidismo.

Figura 1
Comorbidades dos indivíduos com vitiligo. Brasília-DF, Brasil, 2019.

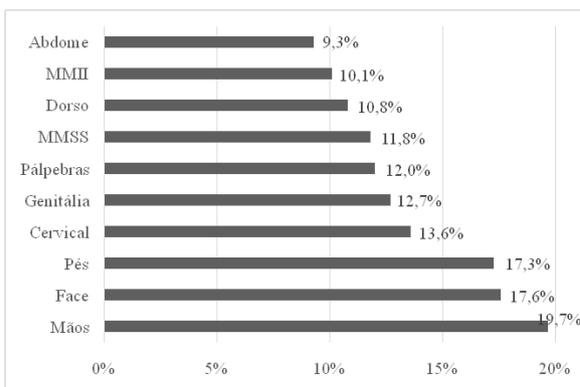


A média da idade de início da doença correspondeu a 23,9 anos. A média do tempo de duração da doença entre o primeiro sinal de aparecimento e a primeira consulta foi de 6,3 anos.

Os anos de 2016, 2017 e 2015 foram os três com maiores números de atendimentos registrados, correspondendo respectivamente à 31,6%, 22,6% e 18,9%.

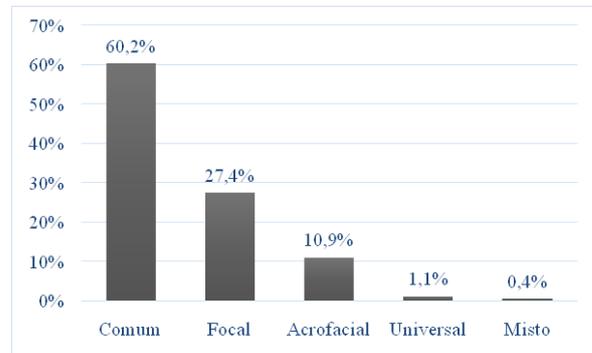
Os locais mais prevalentes das manifestações clínicas foram as mãos (19,7%), face (17,6%) e pés (17,3%). Outras topografias frequentemente afetadas foram pálpebra (12,4%) e genitália (12,7%) (Figura 2).

Figura 2
Topografia das lesões dos indivíduos com vitiligo. Brasília-DF, Brasil, 2019.



De acordo com a classificação adotada, o vitiligo segmentar correspondeu a 13,5% e o não segmentar a 84%, sendo que 2,5% não tinham registro da forma clínica. Entre os não segmentares, a forma comum predominou em 60,2% dos casos, focal em 27,4%, acrofacial em 10,9%, universal em 1,1% e misto em 0,4% (Figura 3). A maioria (93,2%) não tinha registro de história familiar de vitiligo.

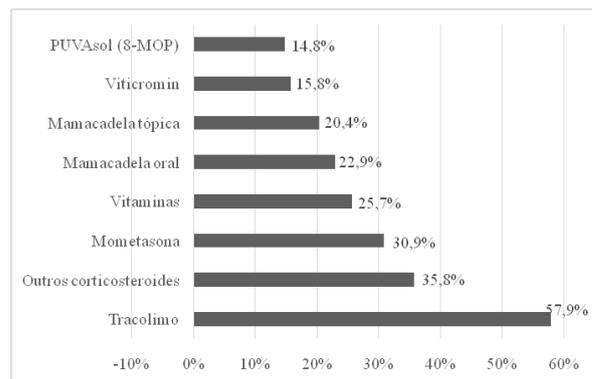
Figura 3
Formas clínicas não segmentares dos indivíduos com vitiligo. Brasília-DF, Brasil, 2019.



Com relação aos métodos de auxílio para diagnóstico referidos foram somente 2,8% por Luz de Wood, e 0,6% por histopatológico.

O tratamento com imunomodulador tópico de calcineurina (tracolimo) foi o mais prevalente, identificado em 57,9% dos indivíduos. Também prevaleceu o uso do glicocorticoide mometasona em 26,9% dos casos, além de outros corticosteroides (35,8%) – com destaque para dexametasona (11,5%), propionato de clobetasol (10,5%) e prednisolona (7,4%). O uso de *Brosimum gaudichaudii*, conhecido como Mama-cadela, foi verificado em 22,9% por via oral e em 20,4% por via tópica. Fotoquimioterapia (8-MOP) esteve em 14,8%. O uso de Vitcromin® esteve em 15,8% (Figura 4).

Figura 4
Tratamento utilizado para os indivíduos com vitiligo. Brasília-DF, Brasil, 2019.



Tratamento cirúrgico do vitiligo através do transplante de melanócitos autólogos foram realizados em 0,9% dos casos.

DISCUSSÃO

A prevalência do sexo feminino não foi diferente de outros estudos epidemiológicos sobre vitiligo, tanto com relação aos estudos internacionais quanto aos trabalhos voltados para faixas etárias específicas, como a infantil⁵⁻⁷. Essa diferença pode se dar pelo fato de as mulheres apresentarem maior preocupação estética com a doença e, mais frequentemente, buscarem o atendimento médico, ou apenas ser uma disparidade de prevalência entre os sexos, cuja causa ainda não foi elucidada, provavelmente sendo genética^{3,8}.

A idade dos indivíduos variou de 1 a 88 anos de idade, tendo como média 33,6 anos, e a faixa etária mais acometida foi a dos adultos, representando mais da metade dos casos. Ao comparar com uma pesquisa realizada no estado de São Paulo, encontra-se mesma média de idade e mesma faixa etária predominante⁵. Também a média de idade foi semelhante a encontrada em um estudo americano², mas difere dos países asiáticos, como Índia, China e Tailândia, onde os sujeitos majoritariamente se apresentaram na terceira ou quinta década de vida⁹⁻¹¹.

A média de idade de início da doença foi de 23,9 anos, e a média do tempo de duração da doença entre o primeiro sinal de aparecimento e a primeira consulta foi 6,3 anos. Em amostra de outro estudo brasileiro, foi encontrada a mesma média, todavia o tempo de duração da doença foi de 10 anos⁵.

Sabe-se que o vitiligo é uma doença universal, a qual afeta todas as etnias. No presente estudo, verificou-se que na maioria dos prontuários não constavam tais informações. Entretanto, sabe-se que o acometimento entre negros e pardos tem uma prevalência aparentemente aumentada nas amostras devido às características da cor da pele da população brasileira, assim como ocorreu nos indivíduos atendidos no ambulatório do HRAN⁸. Além disso, há um maior impacto devido ao notável contraste entre as máculas acrohipocrômicas e a pele escura dos acometidos, causando angústia devido às questões estéticas e a discriminação e olhar estigmatizante recebidos em diversas situações sociais¹².

O vitiligo segmentar correspondeu a 13,5% e o não segmentar a 84%, sendo que 2,5% não foram observados registros da forma clínica. Distribuição similar foi encontrada em estudo na China, onde 10% dos casos eram segmentares¹⁰. Entre os indivíduos com vitiligo não segmentar, 60,2% dos indivíduos possuíam vitiligo comum e 27,4% vitiligo focal, assim como em um recente estudo indiano, onde tais formas também predominaram⁹. Na amostra avaliada, as regiões do corpo mais acometidas com lesões foram as mãos, face e pés. Esses dados foram semelhantes aos encontrados em trabalho brasileiro, e podem ser decorrentes do fato de serem áreas mais expostas à luz solar e, as extremidades são locais mais suscetíveis ao fenômeno de Koebner^{3,5,13}.

Com relação ao histórico familiar de vitiligo, 6,8% dos sujeitos afirmaram ter algum membro de sua família com a doença, sendo em sua maioria pais ou irmãos. Tal dado é compatível com os resultados de outros estudos, exceto com um relacionado a vitiligo infantil, no qual as taxas foram maiores^{2-3,9,14}. Essa relação pode ser explicada pelo caráter autoimune da doença, pois indivíduos com doenças autoimunes também tendem a ter familiares com doenças autoimunes. Esse fato também explica a associação do vitiligo com outras comorbidades de mesma etiologia, como artrite reumatoide, tireoidopatia autoimune e anemia perniciosa³.

No que diz respeito às comorbidades pelas quais os indivíduos são acometidos, diversos autores associam o vitiligo às outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, LES, DM, psoríase, alopecia areata, anemia perniciosa e doença de Addison, o que sustenta a hipótese de que a etiologia do vitiligo seja autoimune^{2,3,7,13,15}. As tireoidopatias são as mais comumente relatadas, sendo a Tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves as mais frequentemente associadas ao vitiligo³. Entretanto, a baixa incidência de doenças da tireoide nos portadores de vitiligo identificadas nos estudos epidemiológicos pode ser resultante da metodologia e das solicitações de exames laboratoriais que são feitos somente quando necessário, ou seja, na presença de sintomas³.

Sobre a distribuição de indivíduos atendidos durante os anos analisados, sabe-se que o prontuário eletrônico TRAKCARE, utilizado como base de dados deste estudo, foi implementado no serviço analisado em 2010. Tendo em vista o período de adaptação dos profissionais e total transição do

prontuário físico para o eletrônico, os dados dos anos iniciais são menores do que os dos anos mais recentes.

A procedência dos sujeitos ilustra a referência de atendimento dos indivíduos portadores de vitiligo de diversas localidades do DF e de estados próximos. Eles têm por referência um dos principais serviços públicos de atendimento dermatológico em Brasília.

Os métodos de auxílio diagnóstico encontrados no presente estudo são os métodos recomendados pelas principais referências no assunto, as quais classificam a lâmpada de Wood como um método de baixo custo, o qual possibilita a identificação das máculas de vitiligo na pele muito clara. Já a dermatopatologia é necessária em casos mais complexos por meio de exames histopatológicos e imuno-histoquímica, identificando a ausência de melanócitos¹⁶.

A respeito da terapia proposta, sabe-se que tem como objetivo controlar o dano autoimune aos melanócitos e estimular sua migração das regiões adjacentes e das reservas próximas para o local da lesão¹⁷. Ela é baseada na classificação das lesões, na estabilidade ou progressão dessas e na idade do sujeito, pois a repigmentação é melhor em crianças¹⁸.

Nas formas localizadas, a terapia tópica é muito utilizada, sendo considerada a primeira linha de tratamento proposta pelo *Guidelines European Dermatology*, pois tem menor risco de efeitos colaterais devido ao caráter benigno das lesões^{14,19}. Além disso, esse tratamento tem melhor resposta nas áreas expostas ao sol, como face e pescoço, em pessoas com pele escura e com lesões recentes²⁰. São utilizados imunomoduladores, como corticosteroides e inibidores de calcineurina, observados como prevalentes no presente estudo.

A corticoterapia tópica é considerada a primeira linha de escolha para lesões em áreas pequenas como face, cotovelos e joelhos devido ao baixo custo e fácil aplicação. Destaca-se a importância em se observar possíveis complicações como atrofia da pele, estrias, teleangectasias, hirsutismo, erupções acneiformes e redução da síntese de colágeno quando usados por longo tempo¹⁶⁻¹⁷. Já outro estudo identificou o não comprometimento do colágeno no uso de inibidores de calcineurina para as formas localizadas, sendo o Tracolino o principal representante, o qual foi o fáarma-

co predominantemente prescrito no serviço de dermatologia do HRAN¹⁷. A fotoquimioterapia tópica com 8-metoxipsoraleno (8-MOP) é outra benéfica possibilidade de terapia para as formas localizadas¹⁶.

Ademais, a prevalência de mama-cadela em formulações tópicas ou orais na terapia do presente estudo ilustra o caráter promissor identificado em outros trabalhos. Ela é considerada uma espécie promissora para a PUVA terapia, pois tem como vantagens menor toxicidade celular, mutagenicidade e genotoxicidade que os compostos isolados, maior efetividade no estímulo da melanogênese, ser uma espécie endêmica do cerrado brasileiro, e por já ser doméstica¹⁹.

O tratamento cirúrgico do vitiligo através do transplante de melanócitos autólogos cultivados é realizado na Unidade de Dermatologia do HRAN. Os estudos analisados discorrem sobre sua indicação para as formas segmentares e não segmentares, as quais devem estar estáveis por pelo menos um ano após a evidência de não resposta às medicações e atestar ausência do fenômeno de Koebner. A estabilidade é mais fácil de se avaliar em caso de vitiligo segmentar e mais difícil no não segmentar⁴. Poucos sujeitos são selecionados para essas intervenções, por isso a porcentagem é reduzida, e a resposta costuma ser melhor em lesões da face. Em lesões acrais, a resposta não é satisfatória¹⁵.

CONCLUSÃO

Este estudo reitera a predominância de vitiligo entre adultos de 20-59 anos de idade do sexo feminino, em sua forma não segmentar e comum da doença. A associação com doenças autoimunes reforçou a ideia de etiologia autoimune para o vitiligo. Ademais, percebe-se a expansão das técnicas de tratamento da doença, com ênfase no transplante de melanócitos.

Como vieses, destacamos o fato de que nos primeiros anos avaliados ainda não havia grande rigor no registro eletrônico dos indivíduos estudados, deixando a desejar a presença de alguns dados. Além disso, devido ao fato de as informações terem sido coletadas da primeira consulta ambulatorial dos sujeitos e de fichas resumos sobre os transplantes de melanócitos, não foi possível a análise da evolução da doença com os tratamentos propostos e das alterações nas condutas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Proband and Their Families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208–214. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x>
- Nunes DH, Esser LMH. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):241-8. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200006>
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):1–13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>
- De Barros JC, Filho CDSM, Abreu LC, Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, et al. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. *International Journal of Dermatology*. 2014. 53: 842–848. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12055>
- Marinho FS, Cirino PV, Fernandes NC. Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1026-8. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132219>
- Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian Population Isolate With High Frequency of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases. *Arch Dermatol*. 2008;144(3):1-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.144.3.310>
- Silva CMRS, Pereira LB, Gontijo B, Ribeiro GB. Vitiligo na infância: características clínicas e epidemiológicas. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):47-51. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000100006>
- Mahajan VK, Vashist S, Chauhan PS, Mehta KIS, Sharma V, Sharma A. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Vitiligo: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of North India. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019;10:1-7. doi: [10.4103/idoj.IDOJ_124_18](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_124_18)
- Liu JB, Li M, Yang S, Gui JP, Wang HY, Du WH, et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005;30:327–331. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01813.x>
- Silpa-Archa N, Weerasubpong P, Junsuwan N, Yothachai P, Supapung O, Wongpraparut C. Treatment outcome and persistence of repigmentation from narrow-band ultraviolet B phototherapy in vitiligo. *J Dermatolog Treat*. 2019 Nov;30(7):691-696. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1544409>
- Do Bu EA, Alexandre MES, Scardua A, Araújo CRE. Vitiligo as a psychosocial disease: apprehensions of patients imprinted by the white. *Comunicação saúde educação*. 2018; 22(65):481-91. <https://doi.org/10.1590/1807-57622016.0925>
- Van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/ autoinflammatory diseases. *J EADV* 2014, 28, 741–746. <https://doi.org/10.1111/jdv.12169>
- Cavalcante MLLL, Pinto ACVD, Brito FF, Silva GV, Itimura G, Martelli ACC. Perfil clínico e epidemiológico do vitiligo infantil: análise de 113 casos diagnosticados em um centro de referência em dermatologia de 2004 a 2014. *Surg Cosmet Dermatol* 2015;7(4):298-301. <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201574711>
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;Jul 4;386(9988):74-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7)
- Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Dermatologia de Fitzpatrick atlas e texto*. 7ª ed. Porto Alegre; 2014.
- Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Silva de Castro CC. Vitiligo - Part 2 - classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):784-90. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142717>
- Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 58 p
- Martins FS. Estudo sistemático da ação melanogênica do extrato de *Brosimum gaudichaudii* Trécul [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2016. 74 p.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Eleftheriadou, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x>