

## Fototerapia – aplicações clínicas\* *Phototherapy – clinical indications\**

Tania F. Cestari<sup>1</sup>

Simone Pessato<sup>2</sup>

Gustavo Pinto Corrêa<sup>3</sup>

**Resumo:** Fototerapia é a modalidade terapêutica que aplica exposições repetidas e controladas de radiação ultravioleta para alterar a fisiologia cutânea de modo a induzir a regressão ou controlar a evolução de diversas dermatoses. Este texto apresenta uma visão geral das práticas correntes que utilizam a radiação ultravioleta isolada ou em combinação com fotossensibilizantes ou outras medicações. Serão ainda discutidos os mecanismos de ação de cada modalidade, as indicações mais aceitas, seus esquemas de prescrição, efeitos adversos e cuidados especiais.

Palavras-chave: Fotofereze; Fotoquimioterapia; Fototerapia; Terapia Puvá; Usos da radiação

**Abstract:** *Phototherapy uses repeated controlled ultraviolet exposures to alter cutaneous biology, aiming to induce remission or control progression of skin diseases. This is an overview of the current practice of phototherapy applying ultraviolet radiation alone, in combination with photosensitizers or other medications. The mechanisms of action, the most accepted indications, regimens of prescription and side effects will also be discussed.*  
*Key words: Photochemotherapy; Photopheresis; Phototherapy; PUVA therapy; Uses of radiation*

### INTRODUÇÃO

A exposição ao sol como agente terapêutico é preconizada desde a Antiguidade, como prática relacionada à religião. Seu uso passou a ser sistemático quando foram confirmados os efeitos em doenças cutâneas e sistêmicas.<sup>1,2</sup> Os mecanismos de ação da radiação ultravioleta sobre os seres humanos passaram a ser esclarecidos nos séculos XVIII e XIX, por Grothius e Niels Finsen. Porém, o relato de Goeckerman sobre os resultados da combinação de alcatrão cru e radiação ultravioleta na psoríase foi o estímulo maior para o desenvolvimento da fototerapia na dermatologia.

Em 1947, Fahmy *et al.*, no Egito, isolaram um composto cristalino, a imoidina, a partir de extratos alcoólicos da planta *Ammi majus*. Essa substância era o 8-metoxipsoraleno (8-MOP), e seu uso, tanto oral como tópico, marcou uma nova era no tratamento dermatológico.<sup>1,2</sup>

A fototerapia é indicada para diversas dermatoses, muitas de alta incidência e difícil controle.<sup>3,4</sup> A partir da experiência com a radiação no espectro ultravioleta, novas opções têm sido adicionadas, utilizando outros comprimentos de onda, agentes associados e combinações.<sup>1</sup>

### FONTES DE RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

A radiação solar é a principal fonte de radiação ultravioleta (RUV). Porém, a utilização do sol apresenta diversas desvantagens: a insolação plena não é sempre disponível, a intensidade de radiação é influenciada por fatores externos, seu espectro varia com a hora, as estações e situação geográfica, além das dificuldades práticas envolvidas na exposição em si.<sup>5</sup>

As fontes artificiais de radiação utilizadas para fototerapia são as lâmpadas de vapor de mercúrio de média pressão, as halógenas metálicas e as fluores-

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul (RS), Brasil  
Conflito de interesse declarado: Nenhum

<sup>1</sup> Prof. Adjunto Doutor em Dermatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pesquisadora Responsável do Laboratório de Fotomedicina Aplicada do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

<sup>2</sup> Médica Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia - Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

<sup>3</sup> Médico Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Preceptor do Programa de Residência Médica do Ambulatório de Dermatologia Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

centes.<sup>6</sup> As primeiras possuem campo pequeno e com intensidade de radiação variável. Atualmente seu uso é restrito devido ao calor, por requerer períodos longos de aquecimento e resfriamento e produzir grande quantidade de ultravioleta C (UVC).<sup>6</sup> As lâmpadas halógenas metálicas incluem o mercúrio e outros halógenos. Elas emitem um espectro de ultravioleta (UV) contínuo e de alta intensidade e podem ser acopladas a filtros para comprimentos de onda específicos. Contudo, são mais instáveis, têm pouca durabilidade, e seu custo é relativamente alto.<sup>6</sup> As fontes de irradiação mais usadas na prática são as lâmpadas fluorescentes, em cabines ou unidades portáteis. Elas têm a vantagem de aquecer mais rápido e produzir menos calor. Sua maior desvantagem é o desgaste, que obriga ao controle periódico da irradiação, com troca a cada 1.000 horas de uso.<sup>5,6</sup>

### FOTOTERAPIA

A fototerapia utiliza a radiação ultravioleta que é absorvida por cromóforos endógenos. As reações fotoquímicas resultantes alteram a biologia cutânea, levando ao efeito terapêutico desejado. A radiação ultravioleta B (RUV-B), na faixa de 290 e 320nm, é o comprimento de onda de maior efeito biológico.<sup>7</sup> Seu melhor cromóforo é o DNA nuclear, com a formação de fotoprodutos, principalmente dímeros de pirimidina, que interferem na progressão do ciclo celular, diminuindo ou bloqueando sua multiplicação. A RUV-B tem ação direta sobre os ceratinócitos, induzindo alterações estruturais e funcionais por meio de fenômenos imunológicos e maior produção de citocinas imunossupressoras.<sup>7,8</sup> As reações adversas provocadas pela RUV-B em curto e longo prazo podem ser controladas pelo acompanhamento rigoroso dos pacientes ou pela utilização de fontes emissoras portáteis que tratam apenas as áreas de interesse. A eficácia terapêutica da RUV-B está associada com a capacidade de induzir eritema. A faixa de maior atividade situa-se entre 304 e 313nm, atingida pelas lâmpadas fluorescentes UVB que emitem entre 295 e 350nm, com pico em 305nm.<sup>9</sup> Atualmente há dois principais tipos de lâmpadas ultravioleta B (UVB) – uma de espectro amplo, de 290-320nm, e outra, nomeada de faixa estreita, entre 311 a 312nm. Ambas podem ser montadas em cabinas ou unidades portáteis de diferentes tamanhos. Os princípios básicos desses tratamentos, suas indicações e os protocolos de uso serão discutidos separadamente.

### PROTOSCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO DE FOTOTERAPIA COM UVB

Considerando a possibilidade de efeitos adversos e a necessidade de resultados em menor tempo, é aconselhável que as doses iniciais de fototerapia com

UVB sejam individualizadas, pela determinação da dose eritematosa mínima (DEM) pessoal, isto é, a menor dose de energia necessária para produzir eritema leve, 24 horas após a irradiação. A DEM depende do fototipo e da sensibilidade individual, e é obtida pela exposição a doses progressivas de UVB, em pequenas áreas, geralmente no dorso ou na região infra-axilar.<sup>10,11</sup> Quando não é possível avaliar a DEM, pode ser utilizado o esquema de fototipos, iniciando com 300mJ/cm<sup>2</sup> para tipo I até 1.500mJ/cm<sup>2</sup> para o tipo VI.<sup>11</sup>

Os regimes recomendados para fototerapia com UVB dependem da doença, sua intensidade e características do paciente (Figura 1). O número de sessões varia de três a cinco por semana, e a resposta terapêutica está associada à resposta e tolerância individuais e à regularidade do tratamento, sendo em média de dois a três meses. É recomendável proteger áreas mais sensíveis e aumentar a dose em outras mais resistentes. A eficácia da fototerapia pode ser adicionada pela aplicação de veículos hidrofóbicos antes da exposição, o que altera as propriedades ópticas das escamas, tornando-as mais transparentes e aumentando a penetração da RUV-B.<sup>12</sup>

### FOTOTERAPIA COM UVB DE FAIXA ESTREITA

Essa modalidade é também denominada terapia UVB seletiva, narrow-band ou UV 311nm, porque as lâmpadas usadas têm espectro de emissão com pico entre 311 e 313nm. Essas fontes são ainda conhecidas como TL01, numeração designada pelo fabricante.<sup>11</sup> O princípio que rege esse tratamento é o de que ondas longas de UVB têm maior eficácia terapêutica e são menos eritematogênicas do que as situadas entre 290 e 305nm.<sup>13-16</sup> A fototerapia UVB de faixa estreita (UVB-S) foi desenvolvida como alternativa ao UVB de amplo espectro e à fotoquimioterapia, que induzem efeitos colaterais significativos e têm maior risco potencial de neoplasias para indivíduos predispostos tratados por longo tempo ou com doses cumulativas altas. E apresenta diversas vantagens: 1) seu comprimento de onda está fora da região que induz lesão aguda ao DNA celular; 2) produz menos queimaduras; 3) permite menor número de sessões; 4) as remissões são mais prolongadas do que com o UVB tradicional.<sup>17</sup> É provável que o UVB-S venha gradualmente substituir o UVB convencional.<sup>11,18</sup>

### MELHORES INDICAÇÕES PARA A FOTOTERAPIA COM UVB

**Psoríase:** é a maior indicação para fototerapia, tanto com sol como com fontes artificiais.<sup>19,20</sup> As formas disseminadas, seborréicas e superficiais respondem rapidamente. Pacientes com placas resistentes aos tratamentos tópicos ou comprometendo mais de

20% da superfície corporal também se beneficiam dessa modalidade. O sucesso do tratamento é indicado por alterações óbvias nas lesões em cerca de 10 sessões, e a regressão máxima é obtida em número de tratamentos que varia de 30 a 50, mantendo-se em torno de três meses.<sup>11</sup> O espaçamento entre as aplicações contribui para melhor manutenção em alguns pacientes. Contudo, o uso de UVB em longo prazo diminui a tolerância em pacientes com fototipos claros, aumentando os efeitos adversos pela dose cumulativa de radiação.

O UVB-S na psoríase é mais vantajoso do que o UVB de faixa ampla, com clareamento rápido e melhor resolução da doença em até 80% dos casos.<sup>11,17,20,21</sup>

**Vitiligo:** é provável que mecanismo de repigmentação com UVB-S esteja relacionado à produção de mediadores inflamatórios na pele, que estimulam a migração e proliferação dos melanócitos.<sup>22,23</sup> As lesões na face e no tronco repigmentam melhor, com menos eritema; os paraefeitos são mínimos, há menor contraste com a pele sã, podendo ser indicado em crianças.<sup>24-26</sup> Comparado com o método Puva tópico, o UVB-S mostrou resultados superiores, com repigmentação em 67% dos pacientes, contra 46% tratados com a outra opção.<sup>27</sup> Em metanálise de terapias não cirúrgicas para essa ocorrência, o UVB-S foi recomendado como o método mais seguro e efetivo para o vitiligo generalizado.<sup>25,26</sup>

**Linfoma cutâneo de células T:** as formas iniciais eczematóides e pruriginosas da micose fungóide (MF) respondem muito bem à fototerapia, além de retardar a progressão da neoplasia.<sup>28</sup> O tratamento conservador da MF é preferível, sendo a fototerapia considerada de escolha, com resultados apreciáveis mesmo na fase tumoral tardia.<sup>29</sup> O seguimento da doença deve ser histológico, com biópsias de área adjacente às lesões após 10 tratamentos e após, periodicamente, pois as células neoplásicas levam mais tempo para desaparecer do que a regressão clínica. Usualmente são necessárias de 30 a 40 sessões, com manutenção permanente semanal ou quinzenal.<sup>11,30-32</sup>

**Outras dermatoses:** A radiação UVB-S pode também ser utilizada em várias dermatoses (Quadro 1), especialmente no eczema atópico crônico,<sup>33</sup> na erupção polimorfa solar e em outras fotodermatoses.<sup>34,35</sup> Tem mostrado também boa eficácia no tratamento do prurido de causa renal<sup>36</sup> e no secundário à policitemia vera,<sup>37,38</sup> abrindo novas opções para pacientes com esses problemas.

**Condições associadas ao HIV:** tanto na foliculite eosinofílica como no prurido, a fototerapia com UVB dá excelente resposta sem piora do quadro imunológico e com controle dos sintomas.<sup>39-41</sup>

### Dessensibilização com UVB

É indicada para portadores de urticária solar ou na erupção polimorfa solar.<sup>34</sup> Essas dermatoses acometem mais mulheres até a quinta década, são provocadas pela degranulação de mastócitos secundária a reações mediadas por IgE e induzidas pela luz visível ou qualquer comprimento de onda na faixa de ultravioleta. O esquema mais utilizado nesses casos é sugerido na Figura 1. Os resultados mostram aumento da tolerância ao UVA de no mínimo quatro vezes, mantido por até seis meses, o que permite aos pacientes passar o verão com menor desconforto.<sup>34,35</sup>

### TERAPÊUTICAS ASSOCIADAS À FOTOTERAPIA COM UVB

A fototerapia com UVB pode ser associada a outras modalidades ou a medicações tópicas ou sistêmicas para diminuir os riscos e a dose necessária de radiação, além do tempo de uso de medicações potencialmente tóxicas.

**UVB + calcipotriol tópico:** essa associação permite usar doses suberitematogênicas de UVB. Está indicada em formas localizadas de psoríase ou eczema crônico. Resultados mostraram regressão total em 39% dos pacientes tratados, comparados com 17% naqueles que usaram apenas a medicação. Respostas semelhantes foram obtidas com TL01 em vez de UVB de amplo espectro.<sup>42-44</sup>

**UVB + tazaroteno:** a aplicação desse retinóide após as sessões induz regressão mais rápida da infiltração e da descamação das placas com dose cumulativa menor de UVB para alcançar melhora de 50%.<sup>45,46</sup>

**UVB + antralina:** atualmente tem sido proposto o regime de Ingram modificado, com UVB-S, em vez de UVB tradicional.<sup>47,48</sup> Acredita-se que a antralina tenha efeito citostático, reduzindo a atividade mitótica das células epidérmicas psoriásicas. As respostas terapêutica e inflamatória são dose-dependentes, sendo a concentração eficaz próxima da irritante.<sup>47</sup>

**UVB + corticóides tópicos:** em lesões muito resistentes de psoríase ou com grande componente inflamatório há regressão mais rápida e por tempo maior do que com UVB isolado.<sup>49</sup>

**UVB + acitretina:** em pacientes com psoríase extensa, a prescrição de retinóides orais permite resultados melhores, com menor dose e número de sessões.<sup>50</sup>

**UVB + metotrexato (MTX):** em situações especiais, essa associação pode ser utilizada para maior eficácia terapêutica em psoríase extensa. Iniciar com duas a quatro semanas de MTX, seguidas pelo UVB e progressivamente diminuir o antiblástico até manter apenas a fototerapia. Há, porém, o risco adicional de desencadeamento de reações fototóxicas ou persistência do eritema.<sup>51</sup>

QUADRO 1: Indicações e contra-indicações da fototerapia com UVB

MODALIDADE	INDICAÇÕES	CONTRA-INDICAÇÕES
UVB faixa ampla (290-320nm)	Psoríase, eczema atópico, pitiríase rósea, foliculite pustulosa, pitiríase liquenóide crônica, urticária e controle do prurido	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou outras neoplasias cutâneas Uso concomitante de medicações fotossensibilizantes
UVB faixa estreita (311-313nm)	Psoríase, eczema atópico crônico, vitiligo, mastocitose, erupção polimorfa solar e outras fotodermatoses, prurido de causa renal, prurido secundário à policitemia vera e linfomas T cutâneos	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou outras neoplasias cutâneas Uso concomitante de medicações fotossensibilizantes

**UVB + ciclosporina:** essa associação é limitada pelos riscos potenciais de facilitar neoplasias cutâneas. Em situações especiais, pode ser considerada em pacientes com toxicidade a outras medicações, para diminuir a dosagem mantendo o efeito terapêutico.<sup>52</sup>

#### FOTOTERAPIA COM UVB – Efeitos adversos e cuidados

A fototoxicidade é o principal risco em curto prazo.<sup>3,11,17</sup> O eritema é similar ao desencadeado pela exposição solar excessiva, e as queimaduras podem ser graves. É fundamental a supervisão médica permanente, bem como evitar exposições solares antes, durante e depois do curso de tratamento e suspendê-lo em caso de reações, além do uso de protetor solar nas áreas expostas (Quadro 2). Pode ocorrer prurido, ressecamento da pele e blefarite quando não for realizada proteção ocular adequada. Infecções como herpes labial recorrente e doenças auto-imunes como pênfigo, lúpus eritematoso e penfigóide bolhoso já foram induzidas experimentalmente pela R-UVB em pacientes predispostos.

Em longo prazo, a R-UVB pode causar fotoenvelhecimento, câncer da pele não-melanoma e imunodepressão em animais. Pessoas com fototipo I e II e as submetidas a tratamentos imunossupressores são mais suscetíveis a esses efeitos, que são dose-dependentes. O risco relativo de carcinoma espinocelular da pele se eleva em pacientes expostos a altas dosagens de UVB (300 sessões) e continua por décadas após a descontinuação do tratamento.<sup>53, 54</sup> A queimadura solar pelo UVB é o maior fator para o aparecimento de melanoma. Esse risco parece ser de 2,5 a 7,5% mais alto em pacientes tratados com UVB do que na população em geral.<sup>19</sup>

#### FOTOQUIMIOTERAPIA

O acrônimo Puva designa a utilização de 8-metoxipsoraleno oral seguida da exposição à radiação ultravioleta A (RUV-A), modalidade conhecida

como fotoquimioterapia. Atualmente também denomina a terapia com qualquer psoraleno, oral ou tópicos, e qualquer fonte de radiação, tanto artificial quanto o sol.

A síntese dos psoralenos foi obtida em 1947 e, no mesmo ano, a ingestão de 8-MOP, seguida de exposição solar, passou a ser prescrita para o vitiligo.<sup>2</sup> Em 1962 foi demonstrado que o 8-MOP era mais ativo quando estimulado pela RUV-A e que também era eficaz na psoríase.<sup>55</sup> Em 1979 foi introduzido o 5-MOP oral como alternativa entre os psoralênicos não só para o vitiligo, como também para a psoríase moderada a grave, a micose fungóide e o prurido nodular.<sup>56-59</sup>

#### PSORALENOS

Os psoralênicos são furocumarínicos tricíclicos derivados de plantas, entre elas a *Ammi majus*, a *Psoralea coryfolia* e outros vegetais comuns, como limão, figo, aspargos e gramíneas. Quando ativados pelos raios UV, provocam reações fototóxicas na epiderme, derme papilar e plexos vasculares superficiais.<sup>60</sup> A intensidade da reação depende de sua concentração e do tempo de exposição ao sol ou à RUV. A ação farmacológica dos psoralenos começa pela fotoestimulação, classificada em dois tipos: direta (tipo I) e indireta (tipo II). A reação tipo I ocorre quando o psoraleno excitado pela R-UV-A reage com o DNA nuclear, membranas das células ou proteínas, transferindo elétrons ou átomos de hidrogênio.<sup>61,62</sup> Os psoralenos irradiados ligam-se com as bases pirimidínicas do DNA, formando aductos mono e bifuncionais que provocam mutagenicidade, inibem a síntese de DNA e causam morte celular. As reações tipo II são de transferência de energia, com formação de radicais livres: moléculas singlet de oxigênio, ânions superóxidos e radicais hidroxila. Esses radicais quebram as ligações de DNA e são responsáveis pelo dano celular envolvido no desenvolvimento do eritema e das vesículas após a fototerapia.<sup>62,63</sup> A fotossensibilização por psoralenos normaliza a diferenciação de queratinóci-

FIGURA 1: Protocolos básicos de administração de fototerapia com UVB

**UVB faixa ampla (290-320nm)**

Determinação da DEM com UVB faixa ampla		
Iniciar com 50% da DEM		
Aumentar as doses com incrementos entre 15 e 30% até eritema mínimo		
Assintomático Manter a dose	Sintomático mas regredido Reduzir a dose em 10%	Sintomático e presente Não aplicar até a regressão Reiniciar com dose 10% menor
Sessões 2 a 5 vezes por semana		

**UVB faixa estreita (311-313 nm – TL01)**

Determinação da DEM com TL01		
Iniciar com 70% da DEM		
Aumentar as doses com incrementos de 10% a cada 3 sessões		
Sem eritema Aumentar 40%	Com eritema leve: aumentar 20% médio: manter a dose moderado: diminuir 50%	Com queimadura não aplicar até a regressão

**Dessensibilização com UVB**

Determinação da DEM
Iniciar com 70% da DEM
Aumentar as doses com incrementos de 20% se não tiver eritema até estabilizar com dose que não produza ardor ou sintomas

DEM: dose eritematosa mínima

tos alterados, reduzindo a proliferação epidérmica, deprime a infiltração por diversas subpopulações de linfócitos e a expressão e secreção de citocinas, explicando seu efeito terapêutico em diferentes dermatoses.<sup>61, 62</sup> Depois de ingeridos, os psoralenos distribuem-se por todo o organismo, são metabolizados no fígado e excretados pelo rim, fezes e ar expirado em prazo que varia de 12 a 24 horas. Seu pico de concentração sanguínea oscila no intervalo de uma a três horas. O 8-MOP é pouco solúvel em água, e sua absorção também é afetada por alimentos e por medicamentos que ativam o citocromo P-450.<sup>60,63,64</sup> Há grande variação individual, e o efeito terapêutico depende da concentração efetiva na pele.<sup>65</sup> A dose média administrada e o tempo para exposição à R-UVA dependem da formulação. O 8-MOP líquido é utilizado em doses de 0,6 a 0,8mg/kg de peso, enquanto o 5-MOP é em geral prescrito na dose de 1,2mg/kg. Para ambos, a exposição à RUV é indicada entre uma e

duas horas após a ingestão. Nas formas cristalinas dos psoralenos, o tempo entre a ingestão e a exposição é em geral de duas horas para o 8-MOP e de duas horas e meia para o 5-MOP.<sup>60</sup> A eficácia de ambos os psoralenos é semelhante.<sup>63</sup> Os níveis séricos de psoralenos podem ser avaliados por métodos bioquímicos, mas que não são de uso rotineiro.

Os principais efeitos adversos associados aos fotossensibilizantes são gastrointestinais. Náusea ocorre em 30% dos pacientes que utilizam 8-MOP. Por esse motivo alguns centros optam pelo uso do 5-MOP, que produz menos indisposição. Outros efeitos comuns são relacionados ao sistema nervoso central, como cefaléia, tonturas, depressão e insônia. As reações de hipersensibilidade à medicação são bastante raras.<sup>66</sup> Como os psoralenos se distribuem em todos os tecidos, também são ativos na córnea e na retina. Portanto, a proteção ocular deve ser enfatizada durante as sessões e enquanto durar a fotossensibilização.<sup>67</sup>

Os psoralenos podem ser incorporados a cremes, géis ou soluções, na concentração média de 0,1% de 8-MOP. São em geral aplicados de 20 a 30 minutos antes da R-UVA, apenas nas áreas a serem tratadas. A fotossensibilização local é muito intensa e rápida, com maior risco de queimaduras.<sup>68</sup> A ação persiste por até quatro horas, diminuindo o tempo de cuidado após a aplicação. A absorção sistêmica é mínima, e sua penetração cutânea varia de acordo com o fototipo do paciente, local e tipo de lesão, temperatura da solução e duração do contato.<sup>68,69</sup> O espectro de ação do 8-MOP tópico é de 311 a 350nm, com pico em 330nm. Por essa razão, é ativável também por parte do espectro da radiação UVB.<sup>68</sup> Os efeitos adversos pelo uso tópico de psoralenos são basicamente locais, com eritema, prurido e dor pela fotossensibilização ou, mais raramente, reações de hipersensibilidade.<sup>68,69</sup>

Entre as outras substâncias usadas para a fotoquimioterapia está a 4-dimetoxiamoidina (4-DMA), conhecida como quelina ou visamina, que é um furocromo extraído dos frutos da *Amni amnivisnaga*. Pode ser também obtida por síntese com elevado grau de pureza e já foi utilizada no tratamento de asma e angina. Na atualidade, é prescrita apenas como fotossensibilizante.<sup>70</sup> A eficácia de seu uso foi confirmada não só no vitiligo como em outras dermatoses, tanto por via oral como tópica com a vantagem da ausência de fototoxicidade e de hiperpigmentação perilesional.<sup>70,71</sup>

Outras substâncias vegetais também vêm sendo usadas, principalmente no tratamento das alterações de pigmentação. A mais promissora é o *Polypodium leucotomos* (PL), já aplicado no tratamento de alterações inflamatórias e outras doenças da pele.<sup>72</sup> O PL por via oral foi inicialmente proposto para tratar pacientes com vitiligo, pois induzia boa repigmentação quando

associado ao Puva.<sup>73</sup> Posteriormente, foram demonstrados efeitos fotoprotetores notáveis em seres humanos e animais, passando a ser recomendado como forma de fotoproteção sistêmica.

#### FOTOQUIMIOTERAPIA PUVA COM MEDICAÇÃO SISTÊMICA

A fotoquimioterapia com psoralenos orais é a modalidade mais utilizada. Foi inicialmente proposta para o vitiligo e a psoríase, mas tem sido indicada para diversas dermatoses, incluindo eczema atópico, linfoma cutâneo de células T, líquen plano, pitíriase líquenóide, urticária crônica, alopecia areata, granuloma anular, mastocitose e doença enxerto-contrahospedeiro.<sup>3,20,32,56,58,59,61,66,69</sup> As doses iniciais com UVA não são testadas de rotina, mas arbitradas de acordo com o fototipo e a resposta individual. Em peles muito claras (fototipos I e II) inicia-se com 0,5 Joule, e em indivíduos com fototipo V ou VI a dose pode iniciar-se com 3J/sessão.<sup>3,74</sup>

Doses similares de psoraleno podem resultar em concentrações plasmáticas diversas, dependendo do metabolismo individual. Assim, em situações especiais, a dose inicial de UVA pode ser estabelecida com base na classificação do fototipo e da dose fototóxica mínima (DFM), método mais preciso de medir a resposta individual à exposição ao UVA.<sup>75</sup> Indivíduos candidatos ao Puva também podem ser separados em três grupos distintos, de acordo com sua sensibilidade: fototipos II e III; IV e V; e tipo VI.

Antes de iniciar o Puva recomenda-se o seguimento das rotinas de segurança, que incluem anamnese, registro de co-morbidades e medicações em uso, além de exame dermatológico, para evidenciar dermatoses concomitantes (Quadro 3). A avaliação oftalmológica deve ser semestral, e os exames laboratoriais, incluir avaliação hepática e determinação do

QUADRO 2: Cuidados especiais com o uso de fototerapia UVB

ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO
Evitar exposições à radiação UVB solar durante o curso do tratamento	Proteger os olhos com lentes UV opacas, durante a exposição nas unidades de tratamento
Não deverá receber mais radiação no dia do tratamento, pois a exposição adicional pode causar queimaduras	Proteger a área genital masculina, face e mamilos
Banhos de sol nos dias de intervalo podem aumentar a pigmentação, o que reduz a eficácia do tratamento	Evitar expor áreas não afetadas pela doença de base
Encorajar o uso diário de protetor solar nas áreas expostas	Verificar alterações cutâneas a cada sessão

**QUADRO 3: Rotinas de segurança para fotoquimioterapia**

- Ausência de história familiar de fotossensibilidade ou neoplasias cutâneas
- Ausência de nevos congênitos, nevos displásicos ou história familiar de melanoma
- Fototipo superior a I
- Não usar medicações concomitantes
- Exame oftalmológico normal
- Avaliação laboratorial normal, incluindo: glicemia, função hepática e FAN
- Esclarecer quanto à necessidade de regularidade, alteração do estilo de vida, uso de óculos e filtros
- Respeitar o desejo do paciente e sua responsabilidade pessoal
- Esclarecer que o resultado é demorado, podem ocorrer falhas e há risco de efeitos adversos
- Comprometer o paciente com revisões dermatológicas periódicas mesmo após a alta

fator antinuclear (FAN), para detectar sensibilidade potencial à R-UVA. Após a alta o paciente deve ser acompanhado periodicamente, pela possibilidade de efeitos tardios secundários ao tratamento.<sup>69</sup>

Existem limitações e contra-indicações para a prescrição de Puva sistêmico (Quadro 4). Deve ser evitado em pacientes com doenças exacerbadas pela luz, como porfirias e lúpus eritematoso; gestantes não devem utilizar 8-MOP por ser teratogênico; pacientes com insuficiência cardíaca e doenças coronarianas podem apresentar mal-estar e piora da doença pelo estresse e calor das lâmpadas; não é indicável para indivíduos com história prévia ou familiar de melanoma e outras neoplasias cutâneas; portadores de catarata podem agravar a lesão ocular se não cuidarem da fotoproteção ocular; e pacientes em uso de determinadas medicações têm risco de reações fototóxicas ou de queimaduras mesmo com doses adequadas de R-UVA.<sup>69</sup> Evita-se a prescrição de Puva para menores de oito anos. Esse limite é relativo e depende de fatores como idade, comprometimento com o tratamento e disponibilidade de outras opções terapêuticas.<sup>19, 69</sup>

**FOTOQUIMIOTERAPIA – Efeitos adversos e cuidados**

Podem ocorrer manifestações precoces e tardias associadas ao Puva. O efeito colateral mais comum é a fototoxicidade aguda, similar à queimadura solar.<sup>69</sup> O eritema pela R-UVA, que é mais tardio do que com o UVB, pode persistir por vários dias e ser acompanhado de sintomas sistêmicos como febre, cefaléia e tonturas, pela liberação maciça de citocinas.<sup>54</sup> Náuseas e outros sintomas gastrointestinais também são comuns. O bronzeamento é mais persistente do que o produzido pelo UVB. Alterações pigmentares incluem aumento de melanoses, hiperpigmentação e desencadeamento ou piora de melasma. Fotonicólise e hemorragias subungueais são sinais de fototoxicidade tardia e podem ser agravadas pelo uso concomitante de antiinflamatórios não esteróides. O prurido é queixa freqüente e provavelmente está relacionado ao ressecamento da pele. Uma forma incomum de prurido, com desconforto e dor na profundidade da pele, é comumente associada à fototoxicidade do Puva.<sup>76</sup> Como os fotoprodutos de

**QUADRO 4: Contra-indicações para fototerapia Puva**

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS MAIORES</b>	<b>RELATIVAS MENORES</b>
Xeroderma pigmentoso	Idade inferior a 10 anos *	Idade inferior a 16 anos *
Síndrome de Gorlin	História prévia ou atual de cânceres da pele não-melanoma	Catarata +
Síndrome do nevo displásico	Exposição prévia ao arsênico ou a radiações ionizantes	Penfigóide bolhoso e pênfigo
Lúpus eritematoso sistêmico	Presença de lesões pré-malignas	Uso de metotrexato
Dermatomiosite	Tratamento com terapia imunossupressora	Disfunção hepática grave+
Síndrome de Bloom	Gravidez	História de tumores malignos sistêmicos
Síndrome de Cockayne	Porfíria	+ Uso de psoraleno oral
História prévia de melanoma		
Tricotiodistrofia		
	* Idades inferiores podem ser aceitas para o uso de psoraleno tópico	

psoralenos têm permeabilidade até o cristalino, podem ocorrer alterações conjuntivais e catarata precoce, justificando a proteção ocular e a relativa contra-indicação de fotoquimioterapia antes dos 12 anos.<sup>67,77</sup> Como manifestações tardias há aumento do fotodano na pele, surgimento de rugas, pigmentação irregular, lentiginoses e ceratoses actínicas, hipertricrose e até câncer da pele, relacionado à dose cumulativa de UVA.<sup>66,76, 78-81</sup> Podem ainda ocorrer reações cruzadas ou fotossensibilização por medicações associadas, entre as quais estão antibióticos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides, fenotiazidas e anti-hipertensivos.<sup>82</sup>

Para evitar ao máximo os efeitos colaterais e garantir a melhor eficácia do tratamento, recomenda-se que o paciente em fototerapia siga cuidados regulares (Quadro 5).

#### FOTOQUIMIOTERAPIA PUVA COM MEDICAÇÃO TÓPICA

Essa opção não produz efeitos sistêmicos e nem requer fotoproteção prolongada. Em geral, os psoralenos são prescritos em gel ou solução a 0,1% de 8-MOP, aplicado de 20 a 30 minutos antes da R-UVA, com proteção rigorosa após a exposição.<sup>68, 83</sup> O Puva tópico é mais indicado em pacientes com disfunção hepática ou gastrointestinal, quando há alteração de absorção gástrica, para pacientes com catarata ou que não respeitam os cuidados oculares, quando o indivíduo usa medicações que possam ter reação com o psoraleno e em crianças.<sup>83</sup> Contudo, a fototoxicidade pode ser intensa e desencadeada por exposições acidentais ao sol. Os efeitos adversos do Puva tópico são em geral imediatos, com eritema, edema e bolhas, horas após a aplicação do tratamento.<sup>68</sup>

Uma variante de fotoquimioterapia tópica é o chamado “banho de Puva”, proposto para tratar formas extensas de psoríase. Apesar de requerer instalações mais complexas, produz resultados são rápidos e dispensa a ingestão de medicamentos.<sup>60</sup> O “banho de Puva” também está preconizado em alguns casos

de dermatite atópica na infância, em psoríase extensa ou ungueal, ou quando existe indicação de Puva sistêmico, para diminuir a dose de UVA.<sup>84</sup> Prescreve-se solução de 8-MOP 1mg/l, obtida pela diluição de 20ml de 8-MOP a 0,5% em álcool 96° em 100 litros de água.<sup>3</sup> A solução deve estar ao redor de 37,5°C, e a imersão deve ser mantida por 20 minutos, seguida de exposição à RUV-A. A dose inicial de UVA é semelhante à do Puva, com cuidado maior em relação a dosimetria e incrementos. Se não for possível calcular a DFM, usualmente inicia-se com dose que varia de 0,12 a 0,5J/cm, aumentando de acordo com a tolerância e a resposta clínica.<sup>60,84</sup>

#### FOTOQUIMIOTERAPIA PUVA COM ASSOCIAÇÕES

Combinações em fototerapia são preconizadas para aumentar a eficácia e diminuir os riscos.<sup>19, 85</sup>

**Puva + Retinóides (Re-Puva):** é a associação mais usada,<sup>20</sup> sendo indicada na psoríase grave e, usualmente, recomenda-se acitretina, de 0,5 a 1mg/kg/dia, iniciada de cinco a 10 dias antes do Puva até o início da regressão das lesões. O Re-Puva reduz em um terço o número de exposições à RUV e, em mais de 50% a dose cumulativa de UVA. O mecanismo de ação sinérgica dos retinóides com o Puva é desconhecido, mas pode ser devido ao aceleração da descamação nas placas psoriásicas, que melhora as propriedades ópticas da pele, reduzindo a inflamação. Os retinóides podem, ainda, proteger contra os efeitos carcinogênicos do Puva, pelo efeito anticarcinogênico direto.<sup>60</sup>

**Puva + metotrexato:** para psoríase recalcitrante, com boa resposta.<sup>76</sup> O MTX deve ser iniciado três semanas antes do Puva, em geral nos fins de semana, e o Puva nos demais dias. Após duas semanas o paciente deve ser reavaliado, e, se houver melhora, a dose de MTX deve ser reduzida, enquanto o Puva é mantido até a regressão das lesões.<sup>76</sup>

**Puva + ciclosporina:** como é imunomoduladora, a ciclosporina pode aumentar o risco de neoplasias, quando associada ao Puva. Essa combinação é usualmente contra-indicada.<sup>76, 85, 86</sup>

#### QUADRO 5: Recomendações aos pacientes em fotoquimioterapia

- Tomar a medicação com alimentos ou logo após sua ingestão, pois isso diminui os efeitos gastrointestinais e melhora a absorção da medicação
- Proteger as áreas não afetadas, região genital, mamilos e lábios
- Usar óculos escuros com proteção para UVA por no mínimo oito horas após a ingestão de psoralenos
- Evitar exposição solar por período de oito a 12 horas após a Puvaterapia, dada a maior possibilidade de queimaduras
- Não utilizar medicações em áreas tratadas pelo Puva, exceto as especificamente prescritas
- Utilizar loções ou cremes hidratantes com frequência
- Utilizar filtros solares e roupas que protejam as áreas expostas após as aplicações
- Informar sempre o uso de qualquer medicamento associado

Medicamentos de uso local também aumentam a eficácia da fototerapia. É importante manter a pele bem hidratada, para melhorar a penetração da radiação. É possível associar medicamentos específicos, como os derivados da vitamina D, calcipotriol e calcitriol, com resultados comprovados em casos de psoríase.<sup>85</sup>

#### FOTOTERAPIA COM UVA-1

Em 1981, foi apresentado um estudo piloto com lâmpada que emitia radiação na faixa de 340-400nm, denominada radiação ultravioleta A1 (R-UVA-1). Essa fonte foi utilizada na provocação da erupção polimorfa solar, para fototeste de contato e, após, no vitiligo e na acne, sem bons resultados.<sup>87</sup> Em 1992 foi demonstrada sua eficácia para o tratamento da dermatite atópica.<sup>88</sup> Desde então, há novas indicações para a R-UVA-1 em doenças como a esclerodermia em placa, erupção polimorfa solar, mastocitose cutânea, líquen escleroatrófico extragenital, pitiríase liquenóide, quelóide, pitiríase rubra pilar, alopecia areata, líquen plano e até mucinose folicular.<sup>3,7, 89,93</sup> Os possíveis mecanismos de ação estariam relacionados à indução de apoptose de linfócitos T e redução do número de células de Langerhans e de mastócitos na derme. A R-UVA-1 provoca aumento do colágeno em placas de esclerodermia, sendo talvez a razão de sua eficácia em quelóides e na esclerodermia localizada.<sup>7, 89, 94</sup>

#### FOTOIMUNOTERAPIA

A fotofereze extracorpórea é forma de imunoterapia em que há exposição extracorpórea de leucócitos periféricos patogênicos ao 8-MOP e à RUV-A, seguida de sua reinfusão.<sup>95-97</sup> A ativação dos psoralenos diretamente nas células alteradas bloqueia seu crescimento e induz fotodestruição específica, sem afetar as células normais. A fotofereze atua também pela indução de clones de células T supressoras que bloqueiam o desenvolvimento de outras células anormais e pela produção aumentada de TNF-alfa que tem efeito citotóxico na resposta imune antitumoral.<sup>95, 96, 98</sup> Diversas doenças já foram tratadas com imunofotofereze, incluindo linfomas cutâneos,<sup>99</sup> esclerodermia sistêmica<sup>100</sup> e doenças bolhosas.<sup>95</sup> Atualmente, suas principais indicações são para prevenir a rejeição de transplantes de órgão sólidos, no tratamento do linfoma T tipo Sézary e na doença enxerto-contrá-hospedeiro crônica.<sup>97,101-103</sup> Esse tratamento tem a vantagem de requerer poucas sessões e provocar raros efeitos adversos,<sup>97</sup> entre os quais estão calafrios, cefaléia e hipertermia pós-transfusional, pela liberação de citocinas de monócitos, anemia, desequilíbrio eletrolítico e reações locais.<sup>97</sup> □

#### REFERÊNCIAS

- Epstein JH, Epstein BA. History of phototherapy. In: Abel EA, editor. Photochemotherapy in Dermatology. New York: Igaku-Shoin; 1991. p. 1-11.
- Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:926-30.
- Duarte I, Buense R, Kobata C. Fototerapia. *An Bras Dermatol.* 2006;81:74-82.
- Kochevar IE. Basic principles in photomedicine and photochemistry. In: Lim HW SN, editor. Clinical Photomedicine. New York: Marcel Dekker Inc; 1993. p.1-18.
- Morison WL. Sources of nonionizing radiation. In: Morison WL, editor. Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. 3rd ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 13-20.
- Anderson TF. Ultraviolet irradiation devices and UV measurement. In: Abel EA, editor. Photochemotherapy in dermatology. New York: Igaku-Shoin; 1992. p. 53-73.
- Weichenthal M, Schwartz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005; 21:260-6.
- Ullrich SE. Modulation of immunity by ultraviolet radiation: key effects on antigen presentation. *J Invest Dermatol.* 1995;105(Suppl):S30-6.
- Parrish JA, Jaeniche KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76:359-62.
- Dornelles SIT, Goldim JR, Cestari TFD. Determination of the minimal erythema dose and colorimetric measurements as indicators of skin sensitivity to UV-B radiation. *Photochem Photobiol.* 2004;79:540-4.
- Morison WL. UVB phototherapy. In: Morison WL, editor. Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. 3rd ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p. 123-38.
- Lebwohl M, Martinez J, Weber P, De Luca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:469-71.
- Alora MBT, Taylor CR. Narrow-band (311nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13:82-4.
- Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol.*

- 2005;85:98-108.
15. El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow band (311nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol.* 1997;38:99-106.
  16. Picot E, Meunier-L, Picot-Debeze MC, Peyron-JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol.* 1992;127:509-12.
  17. Boztepe G, Akıncı H, Sxahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin GI et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:269-71.
  18. Dohil M. UVB phototherapy in children. *Pract Dermatol.* 2004;4:28-32.
  19. Duarte I, Bedrikow RB, Kobata C. Fototerapia na psoríase. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia, editor. *Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento.* Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2006. p. 53-60.
  20. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(Suppl):S78-86.
  21. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UVA. *Arch Dermatol.* 1997;133:1525-8.
  22. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin.* 2000;18:79-89.
  23. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:999-1003.
  24. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:245-53.
  25. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998;134: 1532-40.
  26. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PMM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999;135:1514-21.
  27. El Mofty M, Zaher H, Esmat S. PUVA and PUVB in vitiligo-are they equally effective? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17:159-63.
  28. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:191-7.
  29. Santamaria JR, coord. Kraemer CK, Mazzotti NG, Poviomczyk CS, Lívia Smidt L, Cestari TF, cols. *Tratamento da micose fungóide e síndrome de Sézary com fototerapia.* Manual de Conduta. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2004. p. 171-8.
  30. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:376-8.
  31. Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:804-9.
  32. Kraemer CK, Mazzotti NG, Poviomczyk CS, Lívia Smidt L, Cestari TF, Santamaria JR. *Tratamento da micose fungóide e síndrome de Sézary com fototerapia.* Manual de Conduta. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Departamento de Fotobiologia; 2005. p. 171-8.
  33. Jekler JL. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:49-53.
  34. Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (311nm) phototherapy: an effective preventive treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol.* 1995;132:956-63.
  35. Millard TP, Hawk JL. Photosensitivity disorders: cause, effect and management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:239-46.
  36. Samson Yashar S, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:164-8.
  37. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol.* 2002;147:979-81.
  38. Madkan VK, Bandow GD, Koo JY. Resolution of pruritus secondary to polycythemia vera in a patient treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Dermatol Treat.* 2005;16:56-7.
  39. Adams M. Is phototherapy safe for HIV-infected individuals? *Photochem Photobiol.* 1996;64:234-7.
  40. Lim HW. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:414-7.
  41. Misago N, Narisawa Y, Matsubara S, Hayashi S. HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis: successful treatment of a Japanese patient with UVB phototherapy. *J Dermatol.* 1998;25:178-84.
  42. Hartmann A, Lurz C, Hamm H, Brocker EB, Hofmann UB. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2005;44:736-42.
  43. Kokelj F, Lavaroni G, Guadagnini A. UVB versus UVB plus calcipotriol (MC 903) therapy for psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:386-7.
  44. Rogers C. Calcipotriol ointment in combination with UVB therapy for psoriasis treatment. *Dermatol Nurs.* 2006;18:258-61.
  45. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:821-8.
  46. Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(Supl):S36-42.
  47. Carrozza P, Hausermann P, Nestle FO, Burg G, Boni R. Clinical efficacy of narrowband UVB (311 nm) com-

- bined with dithranol in psoriasis. An open pilot study. *Dermatology*. 2000;200:35-9.
48. Sminkels OQ, Prins M, Veenhuijs RT, De Boo T, Gerritsen MJ, Van Der Wilt GJ, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol in patient therapy and a care instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2004;14:159-65.
  49. Vun YY, Jones B, Al-Mudhaffer M, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrow-band UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(Suppl):S28-30.
  50. Lenggen W, Lensing W, Letzel H. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol*. 1990;482-6.
  51. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1013-8.
  52. Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, Sala R, Colombo D, La Parola IL, et al. A comparative non randomized study of narrow-band (NB) (312+/- 2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose Cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2005;15:470-3.
  53. Gallagher R, Hill G, Bajdik C, Coldman A, McLean D. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131:164-9.
  54. Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatol Treat*. 2001;12:101-5.
  55. Buck HW, Magnus IA PA. The action spectrum of 8-methoxypsoralen for erythema in human skin. *Br J Dermatol*. 1960;72:249-55.
  56. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:234-42.
  57. Hönigsmann H, Jaschke E, Gschnait F, Brennes W, Fritsch P, Wolff K. 5-Methoxypsoralen (Bergapten) in photochemotherapy of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1979;101:369-78.
  58. Tran D, Kwok YK, Goh CL. A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Centre of Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17:164-7.
  59. Wackernagel A, Hofer A, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2006;154:519-23.
  60. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:343-50.
  61. Bethea D, Fullmer B, Syed S, Seltzer G, Tiano J, Rischko C, et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci*. 1999;19:78-88.
  62. Pathak MA. Molecular aspects of drug photosensitivity with special emphasis on psoralen photosensitization reaction. *J Natl Cancer Inst*. 1982;69:163-70.
  63. Davis IC, Stiller MJ, Shupack JL. Pharmacology of therapeutic agents in Photomedicine. In: Lim HW SN, editor. *Clinical Photomedicine*. New York: Marcel Dekker Inc; 1993. p. 59-74.
  64. Bech-Thomson N, Angelo HR, Knudsen EA. The influence of food on 8-methoxypsoralen serum concentration and minimal phototoxic dose. *Br J Dermatol*. 1992;127:620-4.
  65. Steiner I, Prey T, Gschnait F, Washuttl J, Greiter F. Serum levels profiles of 8-Methoxypsoralen after oral administration. *Arch Derm Res*. 1977;259:299-301.
  66. Morison WL. Oral PUVA therapy. In: Morison WL, editor. *Phototherapy and photochemotherapy of skin disease*. 3rd ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 65-110.
  67. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol*. 1987;116:145-52.
  68. Morison WL. Topical PUVA therapy. In: Morison WL, editor. *Phototherapy and Photochemotherapy of skin disease*. 3 ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 111-21.
  69. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol*. 1994;130:246-55.
  70. Abel-Fattah A, Aboul-Enein MN, Wassel GM, El-Menshawi BS. An approach to the treatment of vitiligo by khellin. *Dermatologica*. 1982;165:136-40.
  71. Cestari TF, Dias MCS, Fernandes EI, Albaneze R, Correa R. Estudo comparativo entre dois psoralenos na fototerapia tópica do vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2001;76:68392.
  72. Gonzales S, Pathak MA, Cuevas J, Villarubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13:50-60.
  73. Reyes E, Jaén P, Heras E, Eusébio E, Carrión F, Cuevas J. Systemic immunomodulatory effects of *Polypodium leucotomos* as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: a pilot study. 2006;41:213-16. *J Dermatol Sci*. 2006;41:213-6.
  74. Zanolli M. The modern paradigm of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2003;21:398-406.
  75. Kraemer CK, Menegon DB, Cestari TC. Determination of the minimal phototoxic dose and colorimetry in psoralen plus ultraviolet A radiation therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:1-7.
  76. Lowe NJ, Chizhevsky V, Gabriel H. Photo(chemo)therapy: general Principles. *Clin Dermatol*. 1997;15:745-52.
  77. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H, et al. Effect of ultraviolet radiation on

- cataract formation. *N Engl J Med.* 1988;319:1429-33.
78. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol.* 1988;91:120-4.
  79. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997;336:1041-5.
  80. Stern RS, Bagheri S, Nichols KT. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:33-9.
  81. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1582-5.
  82. Ferguson J. Drug and chemical photosensitivity. In: Hawk JLM, editor. *Photodermatology.* London: Arnold Ed; 1999. p. 155-69.
  83. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2000;142:22-31.
  84. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
  85. van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:356-61.
  86. Lebowhl MA. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S59-69.
  87. Mutzhas MF, Holzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320 and 460nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol.* 1981;76:42-7.
  88. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;26:225-30.
  89. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;148:626-37.
  90. Kreuter A, Hyun J, Stucker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:440-7.
  91. Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol.* 1999;135:348-9.
  92. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Hoffman K, Jansen T, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:251-5.
  93. Polderman MC, Wintzen M, le Cessie S, Pavel S. UVA-1 cold light therapy in the treatment of atopic dermatitis: 61 patients treated in the Leiden University Medical Center. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:93-6.
  94. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol.* 2004;4:11.
  95. Rook A, Suchin KR, Kao DM, Yoo EK, Macey WH, De Nardo BJ, et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999;4:85-90.
  96. Rook AH, Berkson MH, Vowels BR. Extracorporeal photopheresis: principles and practice. In: Lim HW, Soter NA, editors. *Clinical Photomedicine.* New York: Marcel Dekker Inc; 1993. p. 347-60.
  97. Silva MM. Fotoforese extracorpórea na doença enxerto contra hospedeiro crônica [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003. p.4-26.
  98. Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Peritt D, et al. Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol.* 2005;174:5968-76.
  99. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. *Trans Apheresis Sci.* 2003;28:81-9.
  100. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:793-6.
  101. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:621-3.
  102. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, et al. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:1187-93.
  103. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher.* 2006;21:72-7.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Tania F Cestari  
 Rua Mostardeiro 333 conj 415  
 90430 010 Porto Alegre RS  
 Fax: 51-33462773  
 Email: tcestari@terra.com.br

## Questões e resultados das questões

1. As lâmpadas UVB de faixa estreita:
  - a) emitem radiação ultravioleta fora da região que induz lesão aguda ao DNA celular
  - b) produzem mais episódios de queimaduras, por isso devem ser utilizadas apenas em pacientes com fototipo superior a III
  - c) induzem a regressão das lesões em doses menores de radiação, mas com maior número de sessões
  - d) são indicadas apenas para dermatoses eritemato-escamosas
2. A dessensibilização com UVB é especialmente indicada em portadores de:
  - a) psoríase
  - b) dermatite atópica
  - c) erupção polimorfa solar
  - d) vitiligo
3. A radiação UVB situada na faixa de 290 a 320nm é o comprimento de onda do espectro solar:
  - a) de menor efeito biológico
  - b) de menor atividade terapêutica
  - c) responsável pelo edema que segue a exposição solar excessiva
  - d) que produz maior incidência de queimaduras
4. O melhor cromóforo para a radiação UVB é:
  - a) a hemoglobina
  - b) o RNA nuclear
  - c) o DNA nuclear
  - d) a epiderme
5. A dose eritematosa mínima (DEM) depende:
  - a) do fototipo e da sensibilidade individual
  - b) do fototipo e da exposição solar cumulativa
  - c) exclusivamente da sensibilidade individual
  - d) nenhuma das alternativas está correta
6. A dose eritematosa mínima é:
  - a) a menor dose necessária para obter eritema intenso em 24 horas após a irradiação
  - b) a maior dose necessária para obter eritema róseo em 24 horas após a irradiação
  - c) a menor dose necessária para obter eritema róseo em 24 horas após a irradiação
  - d) a menor dose necessária para obter eritema róseo em 48 horas após a irradiação
7. A resposta terapêutica com fototerapia UVB depende:
  - a) da doença de base
  - b) da resposta e tolerância individuais
  - c) da regularidade do tratamento
  - d) todas as alternativas estão corretas.
8. Para atingir uma boa resposta terapêutica com fototerapia UVB, a maioria das dermatoses necessita de:
  - a) duas a três horas
  - b) dois a três dias
  - c) dois a três meses
  - d) dois a três anos
9. A eficácia da fototerapia com UVB:
  - a) pode ser aumentada pela aplicação de veículos hidrofóbicos antes da exposição
  - b) não se altera com a aplicação de veículos hidrofóbicos antes ou após a exposição
  - c) pode ser diminuída com a aplicação de veículos hidrofóbicos antes da exposição
  - d) pode ser aumentada pela aplicação de veículos hidrofóbicos após a exposição
10. Em curto prazo o principal efeito adverso da fototerapia com UVB é:
  - a) câncer da pele não-melanoma
  - b) fototoxicidade
  - c) imunodepressão
  - d) fotoenvelhecimento
11. Os linfomas de células T podem ser tratados com fototerapia ou fotoquimioterapia em seus diversos estágios. O melhor critério para avaliar a resposta ao tratamento é:
  - a) regressão clínica nítida das lesões mantida por ao menos 30 dias
  - b) diminuição ou desaparecimento de linfócitos intra-epidérmicos avaliado por biópsias periódicas
  - c) regressão de 50% na extensão das lesões e ausência de linfócitos displásicos no esfregaço de sangue periférico
  - d) citologia periódica de sangue periférico indicando diminuição de ao menos 50% no número de células displásicas, independente da regressão clínica
12. Em relação aos psoralenos é correto afirmar:
  - a) são compostos de origem vegetal que, quando ativados pela R-UVA, reagem com o DNA nuclear das células epidérmicas
  - b) são substâncias potencialmente fototóxicas, cuja intensidade de reação à R-UVA independe da concentração e da reatividade individual
  - c) quando excitados, são rapidamente inativados, com picos de ação curtos e de baixa duração
  - d) a ação farmacológica dessa substância requer

prévia passagem pelo metabolismo hepático

13. A administração dos psoralenos é influenciada por diversos fatores e condições individuais. Assinale a melhor afirmativa em relação a esses aspectos:

- a) quando utilizados por via oral, atingem seu pico máximo de ação em 30 minutos e são totalmente excretados por via renal em seis horas
- b) a absorção gástrica se faz de forma regular, por isso o cálculo adequado da dose baseado no peso do paciente garante a eficácia terapêutica
- c) os principais efeitos colaterais relacionados à substância são gastrointestinais, caracterizados principalmente por náuseas e vômitos
- d) devido a sua baixa biodisponibilidade periférica, os cuidados oculares devem ser mantidos pelo período de 30 minutos após sua ingestão

14. Para evitar a incidência de efeitos colaterais e garantir a melhor eficácia do tratamento Puva recomenda-se:

- a) ingerir a medicação 30 minutos antes das refeições para melhorar sua absorção
- b) utilizar corticóides tópicos de rotina nas primeiras 10 sessões, para evitar reações fototóxicas locais
- c) utilizar rotineiramente óculos escuros com proteção para R-UVA, filtro solar de amplo espectro e roupas que protejam áreas expostas, após as sessões
- d) lâmpadas fluorescentes e dicróicas de uso doméstico devem ser evitadas, pois também podem desencadear queimaduras nas primeiras 24 horas após tratamento

15. Combinações de medicações e fototerapia vêm sendo preconizadas há longo tempo com boas respostas em diversas doenças dermatológicas. Dessas associações, a mais frequente é com retinóides, pois:

- a) o esquema Re-Puva reduz em cerca de um quinto o número de exposições à RUV e em mais de metade a dose cumulativa de UVA
- b) é esquema indicado em casos graves de psoríase, em que usualmente é prescrita a acitretina, na dose média de 0,5 a 1mg/kg/dia
- c) os retinóides devem ser iniciados após a quinta sessão de fototerapia, quando já existe uma ativação do DNA nuclear pela radiação UVA
- d) sua utilização estaria restrita apenas a casos leves a moderados, pelo risco de reações agudas em pacientes com lesões extensas

16. Em outras associações, excetuando o uso de retinóides, evidências clínicas mostram que:

- a) a ciclosporina, por seu efeito imunomodulador, tende a aumentar a incidência de lesões malignas, especialmente o carcinoma basocelular, quando associada ao Puva
- b) a terapia com metotrexato deve ser iniciada três semanas antes de se começar o Puva, com reavaliações clínicas e laboratoriais a cada duas semanas de tratamento combinado
- c) em pacientes que usam metotrexato + Puva, a dose deve ser diminuída gradativamente, na ordem de 10% a cada sete dias, tão logo seja atingida a primeira resposta terapêutica
- d) associações com medicamentos tópicos específicos, como os derivados da vitamina D, calcipotriol e calcitriol, alcatrões e antralina, são pouco eficazes em casos de psoríase

17. A fototerapia com UVA-1:

- a) apresenta excelentes resultados no tratamento de vitiligo e acne
- b) tem emissão de radiação no comprimento de onda predominante de 320 a 380nm
- c) os possíveis mecanismos de ação do UVA-1 estariam relacionados a sua capacidade de induzir apoptose de linfócitos B
- d) tem a vantagem de dispensar o uso de psoralenos, e geralmente sua dose inicial de tratamento é de 50J/cm<sup>2</sup>

18. São contra-indicações para realização de fototerapia Puva:

- a) absolutas – idade inferior a 10 anos e história prévia de melanoma
- b) relativas maiores – catarata e pênfigo
- c) absolutas – xeroderma pigmentoso e lúpus eritematoso sistêmico
- d) relativas maiores – presença de lesões de pele pré-malignas e síndrome do nevo displásico

19. As rotinas de segurança, antes de iniciar a Puva terapia, incluem todos os cuidados abaixo, exceto:

- a) avaliação hepática completa, com controle mensal nos primeiros seis meses e após trimestral
- b) avaliação oftalmológica total repetida a cada seis meses
- c) solicitar também anti-Ro (SS-A) em pacientes com história de fotossensibilidade
- d) exames para detecção de fator antinúcleo sempre devem ser solicitados antes de iniciar o tratamento, pois pode ocorrer exacerbação ou desencadeamento de um lúpus eritematoso clinicamente oculto

20. Escolha a afirmativa correta em relação à medicação tópica em fotoquimioterapia:

- a) os psoralenos tópicos devem ser aplicados uma hora antes da exposição à R-UVA
- b) os efeitos adversos provocados pela fototerapia Puva tópica são em geral tardios, com eritema, edema e ocasionalmente formação de bolhas
- c) uma variante bastante útil é o chamado “banho de Puva”, em que a dose ingerida de medicação oral cai pela metade, diminuindo os efeitos gastrointestinais
- d) os psoralenos são usualmente prescritos em base gel ou em solução, na concentração de 0,1% de 8-MOP

**GABARITO**

Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):509-22.

1 – c	11 – d
2 – c	12 – d
3 – d	13 – b
4 – a	14 – b
5 – c	15 – a
6 – c	16 – c
7 – a	17 – d
8 – d	18 – a
9 – a	19 – a
10 – c	20 – b