

# Fototerapia\*

## Phototherapy\*

Ida Duarte<sup>1</sup>Roberta Buense<sup>2</sup>Clarice Kobata<sup>3</sup>

**Resumo:** Fototerapia é utilizada para tratar uma grande variedade de dermatoses. Desde o século passado a fototerapia tem sido utilizada em várias modalidades, com irradiação UVA ou UVB. Está indicada para todos os tipos de dermatoses inflamatórias e com período crônico de evolução, como vitiligo, psoríase, parapsoríase, linfomas cutâneos de células T, eczemas crônicos, demonstrando bons resultados terapêuticos.

Pode ser utilizada como monoterapia ou associada a outras drogas, como retinóides, metotrexate, ciclosporina, com objetivo de diminuir o tempo de tratamento e as doses das medicações mencionadas.

Como os demais tipos de tratamento, a fototerapia apresenta algumas limitações, como a necessidade de equipamentos específicos, a adesão do paciente, a possibilidade de indicação ao paciente e a dose cumulativa de irradiação UV.

A fototerapia deve ser conduzida com seguimento criterioso para a obtenção de resposta efetiva com poucos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Fototerapia; Inflamação; Raios ultravioleta; Terapia PUVA

**Abstract:** *Phototherapy has been used to treat a large variety of dermatoses since the past century. It is classified according to the type of irradiation (UVA or UVB).*

*Phototherapy is indicated for all types of inflammatory and chronic skin diseases, such as vitiligo, psoriasis, parapsoriasis, cutaneous T-cell lymphomas and chronic eczemas, with good therapeutic results.*

*It can be used as monotherapy or associated with others drugs, such as retinoids, methotrexate and cyclosporine, aiming to reduce length of treatment and doses.*

*Like other treatments, phototherapy has some limitations - it requires specific equipment, patient's compliance, has restricted indications and leads to cumulative UV doses.*

*The therapy must be performed with strict follow-up to obtain effective therapeutic response and few adverse effects.*

Keywords: *Inflammation; Phototherapy; PUVA therapy; Ultraviolet rays*

## INTRODUÇÃO

A fototerapia é uma modalidade terapêutica empregada para tratamento de várias dermatoses. O início de sua utilização data da Antigüidade, e sua classificação é feita segundo o tipo de irradiação utilizada (UVA ou UVB), variável de acordo com os comprimentos de onda.

Trata-se de opção terapêutica para várias dermatoses de evolução crônica, como a psoríase, o vitiligo, o linfoma cutâneo de células T, a parapsoríase, os eczemas, entre outras, trazendo resultados muito satisfatórios.

Além disso, a fototerapia pode ser utilizada associada a vários outros medicamentos sistêmicos, como os retinóides, o metotrexate, a ciclosporina, visando à obtenção de rápido controle das dermatoses com doses menores de medicamentos.

Assim como qualquer outra modalidade terapêutica a fototerapia apresenta limitações, como o equipamento necessário, a disponibilidade do paciente em aderir ao tratamento e considerações clínicas como a dose cumulativa total dos raios UV e suas conseqüências.

<sup>1</sup> Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.  
Conflito de interesse declarado: Nenhum.

<sup>2</sup> Professora adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Responsável pelo Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Pós-graduanda em Dermatologia pela Universidade de São Paulo - USP. Médica dermatologista voluntária do Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médica dermatologista voluntária do Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

A fototerapia demanda alguns cuidados e acompanhamento criterioso para que se tenha a resposta terapêutica efetiva e não apresente efeitos indesejados que eventualmente possam ocorrer.

## HISTÓRICO

As primeiras descrições do uso da fototerapia datam de 1400 e dizem respeito à prática dos hindus e emprego de plantas medicinais associado à exposição ao sol para tratamento de vitiligo.<sup>1</sup> Foi, porém, a partir de 1903, quando Niels Finsen recebeu o prêmio Nobel pelo sucesso do tratamento de lúpus vulgar com a radiação UV, que a fototerapia começou a ser realmente estudada e praticada para tratamento de várias dermatoses.

Durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918) iniciou-se o tratamento de úlceras traumáticas com o uso de fototerapia e luz solar, observando-se bons resultados.<sup>1</sup>

Em 1925 Goeckerman introduziu a combinação de coaltar e irradiação ultravioleta para tratamento da psoríase,<sup>2</sup> que foi utilizada por muito tempo.

Em 1948 Mofty relatou os efeitos conseguidos com 8-MOP na terapia do vitiligo, sendo seguido por Lener, que mostrou a possibilidade de tal substância ter seus efeitos potencializados pela radiação UV, compreendida entre 320-400nm, constituindo o tratamento denominado PUVA. Em 1974, alguns autores (Parrish, Fitzpatrick, Tannenbaum e colaboradores) relataram os efeitos benéficos dessa modalidade terapêutica na psoríase.<sup>3</sup> Desde então, surgiu outra série de doenças descritas como responsivas à terapia com radiação UV.

O maior passo foi dado quando se descobriu, em 1988,<sup>1</sup> que a pequena faixa de UVB entre 311 e 313nm, denominada UVB de banda estreita (*narrow band*) seria mais eficaz que a UVB para tratamento de psoríase.

## FOTOBIOLOGIA

Os raios ultravioleta correspondem a 5% da luz solar terrestre e representam uma pequena parte do espectro eletromagnético. Outras regiões desse espectro incluem: microondas, ondas de rádio, radiação infravermelha, luz visível, raios-x e radiação gama.<sup>4</sup> O comprimento de onda de cada tipo de radiação é o que define suas características.

Os raios ultravioletas são divididos em: UVA: 400-320 nanômetros (nm), UVB: 320-290nm, UVC: 290- 200nm.

UVA é subdividida em UVA I (340-400nm) e UVA II (320-340nm), e a faixa de UVB entre 311-312nm é denominada UVB *narrow-band*.

A radiação UVA atinge a epiderme, derme superficial e média, e o UVB atinge principalmente a epiderme.

Tanto UVB como UVA agem sobre os queratinócitos. A partir da absorção da luz UV pelos nucleotídeos há formação de fotoprodutos do DNA, sobretudo as bases pirimidínicas. Iniciam-se então as reações fotoquímicas que levam às alterações bioquímicas nos tecidos, como a indução da atividade de algumas enzimas, secreção de citoquinas e reparo de estruturas.<sup>5</sup> Isso vai depender do comprimento de onda da luz utilizada.

As moléculas que absorvem a luz na pele são chamadas de cromóforos.<sup>5</sup> O cromóforo mais importante é a melanina que absorve tanto UVA como UVB. O DNA é o mais importante cromóforo para resposta fotobiológica na escala UVB. Triptofano, 7-deidrocolesterol, ácido urocânico, piridolina (colágeno) e desmosina (elastina) também são cromóforos para UVB. Co-fatores NAD e FAD são cromóforos para UVA. Não são todos os cromóforos que são capazes de iniciar uma reação fotoquímica na pele.

As principais respostas induzidas pela radiação ultravioleta sobre a pele são:

### 1- Efeito antiinflamatório / imunossupressor

a) Alterando a produção de citocinas como Interleucina 10 (IL-10), Interferon-gama (INF- $\gamma$ ) interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ).

b) Indução na produção de prostaglandina E pelos queratinócitos, levando à diminuição da expressão molecular na superfície das células apresentadoras de antígeno, e, por conseqüência, diminuindo a ativação dos LT.

c) Ação nos receptores de superfície dos queratinócitos e nas células apresentadoras de antígeno, alterando a liberação das moléculas de adesão (ICAM-1).

### 2- Efeito antiproliferativo

a) UVB e UVA levam à formação de fotoprodutos de DNA, acarretando redução da síntese de DNA e, em conseqüência, diminuição da proliferação celular.

b) Outro mecanismo pela qual UVB e UVA têm ação antiproliferativa é a indução de apoptose dos queratinócitos.<sup>6,7</sup>

## TIPOS DE FOTOTERAPIA

### Fototerapia com UVB

As lâmpadas de UVB emitem ondas de 290 a 320nm de comprimento.

Existem dois tipos de lâmpadas UVB, sendo uma de largo espectro, e a outra que emite ondas de 311 a 312nm de comprimento, denominada UVB de banda estreita (*narrow-band*).

UVB geralmente é a primeira opção antes do PUVA, pelo menor risco, pela não-utilização de psoralênicos, e pode ser mais efetivo que o PUVA nas peles tipo I e II.<sup>8</sup> UVB é menos efetivo em pacientes melâ-

nodérmicos.<sup>9</sup>

A dose eritematosa mínima (DEM) do paciente deve ser estabelecida antes do tratamento. (DEM é a mínima energia necessária para produzir resposta eritematosa uniforme em até 24 horas.). Inicia-se o tratamento do paciente com 75 a 90% dessa dose, e isso varia de acordo com o fototipo do paciente (Quadro 1). O eritema pós-UVB aparece 12 horas depois da sessão. Aumenta-se gradativamente a dose para minimizar as reações de queimadura pelo UV (Quadro 2).

Existem vários protocolos de tratamento com UVB, podendo variar de três a cinco vezes por semana. Normalmente dois a três meses de tratamento são necessárias até que se alcance resposta significativa. Manutenção de uma a duas vezes por mês pode ajudar a remissão prolongada do quadro.<sup>9</sup>

### Fototerapia com PUVA

O tratamento com PUVA é realizado pela associação de um psoralênico e irradiação de UVA originária de lâmpadas que emitem comprimentos de ondas entre 320 e 400nm.

Psoralênicos é o termo usado genericamente para descrever compostos chamados furocumarínicos, encontrados em plantas. São substâncias que, quando estimuladas pelo UV, se ligam às bases pirimídicas do DNA celular, iniciando as reações fotoquímicas na pele.<sup>5,10</sup>

Os psoralênicos mais utilizados na dermatologia são: 8-Methoxypsoralen (8-MOP, methoxalen), 5-methoxypsoralen (5-MOP, bergapten) e 4,5,8-trimethoxypsoralen (4,5,8 TMP, trioxalem).<sup>5</sup>

Os psoralênicos orais são metabolizados no fígado, com concentração sanguínea máxima entre uma e três horas. Drogas que ativam as enzimas do citocromo P-450 aceleram e aumentam seu metabolismo.<sup>5</sup> A eliminação é renal e ocorre em 12-24 horas.<sup>5,10</sup>

O 8-MOP e o 4,5,8 TMP podem ser usados tanto na forma sistêmica como na tópica, enquanto o 5-MOP só na primeira.

O 8-MOP geralmente é usado na dose de 0,4mg/kg de peso, uma hora e meia antes da fototerapia.

QUADRO 1: Dose inicial de irradiação com UVB

Tipo de Pele	mJ/cm <sup>2</sup>	75% da dose (mJ/cm <sup>2</sup> )
I	20 – 30	19
II	25 – 35	23
III	30 – 50	31
IV	45 – 60	37
V	60 – 100	50
VI	100 – 200	107

Fonte: Morison WL.<sup>10</sup>

QUADRO 2: Aumento de Radiação UVB de acordo com o grau de eritema

Grau de eritema	Aumento da dose
0 (sem eritema)	20%
1 (mínimo eritema)	10%
2 (intenso eritema)	Não aplicar
3 (eritema e edema)	Não aplicar
4 (eritema, edema e bolhas)	Não aplicar

Fonte: Zanolli MD, et al.<sup>42</sup>

quando estiver na forma líquida ou de duas a três horas antes se estiver na forma cristalina, e na dose de 0,6mg/kg de peso duas horas antes da fototerapia, quando na forma de comprimidos.<sup>9</sup>

O PUVA tópico de rotina é realizado com a associação do Trioxalen com a luz UVA, aplicado na pele, meia hora antes da realização da fototerapia. A dose varia de 0,1%, em locais de pele mais fina, até 1%, como nas regiões plantares, e o PUVA tópico é manipulado em loções cremosas ou alcoólicas.

Para o PUVA sistêmico, a dose inicial de UVA normalmente é baseada na cor da pele do paciente e na doença que vai ser tratada, e geralmente inicia-se com 0,5 a 1 J/cm<sup>2</sup> (Quadro 3).

Com relação ao PUVA tópico, a dose inicial da UVA é de 0,12 a 0,5 J/cm<sup>2</sup>.

Sabe-se que o eritema pós-PUVA pode ocorrer entre 48 e 72 horas após a sessão, e por isso o esquema do tratamento pode ser feito duas a três vezes por semana.<sup>10</sup>

O aumento da dose da luz irradiada é determinado pela intensidade do eritema provocado na sessão anterior, e seu máximo também varia de acordo com o tipo de pele e da doença (Quadro 4).

Os valores absolutos necessários para completar a dose total (em Joules/cm<sup>2</sup>) são mais de 1.000 vezes maior para UVA comparado com UVB; por isso a necessidade dos psoralênicos para facilitar a absorção da UVA e não prolongar demais o tratamento do paciente.<sup>10</sup>

### OUTRAS FORMAS DE FOTOTERAPIA

A fotoforese extracorpórea para linfoma cutâneo de células T<sup>11</sup> é também utilizada para dermatite atópica grave<sup>1</sup> e resistente a outros tratamentos.<sup>12</sup> Após a ingestão do psoralênico, as células mononucleares circulantes são submetidas a PUVA por um sistema de exposição extracorpórea e depois retornam ao paciente.<sup>13</sup>

A fototerapia com UVA de comprimento de onda entre 340 - 400nm (UVA-1) não utiliza o psora-

QUADRO 3: Tipos de pele / dose inicial de UVA

Tipo de Pele	Características	Radiação inicial (Joules/cm <sup>2</sup> )
I	Sempre se queima, nunca se bronzeia	0,5
II	Sempre se queima, algumas vezes se bronzeia	1,0
III	Algumas vezes se queima, sempre se bronzeia	1,5
IV	Nunca se queima, sempre se bronzeia	2,0
V	Moderadamente pigmentada	2,5
VI	Negra	3,0

Fonte: Morison WL.<sup>10</sup>

lênico. A dose inicial de UVA-1 é de 50J/cm<sup>2</sup>, em média. Esse método está indicado principalmente para o tratamento da dermatite atópica. Trabalhos publicados apresentam bons resultados com doses variando entre 20 a 130J/cm<sup>2</sup>, com cerca de três a cinco aplicações por semana, durante 10 dias para dermatite atópica e 20 dias para disidrose. Por ser modalidade terapêutica recentemente introduzida, seus efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos. Dessa forma, sugere-se que seu uso seja limitado a períodos de exacerbação aguda e severa, com apenas um ciclo ao ano, não excedendo 10 a 15 sessões.<sup>13</sup>

#### PUVA imersão ou "bath PUVA"

Essa modalidade de terapia foi idealizada para casos em que há indicação de PUVA sistêmico, com o intuito de diminuir a dose de exposição à UVA.<sup>14</sup> É particularmente útil para pacientes que tomam outras medicações sistêmicas<sup>14</sup> ou com intolerância aos psoralênicos.<sup>9</sup> Os efeitos colaterais oculares e no trato gastrointestinal são minimizados, pois não ocorre fotossensibilização sistêmica. A concentração do psoralênico na pele é maior que no PUVA sistêmico, proporcionando menor exposição à RUV.<sup>5</sup> Utiliza-se o 8-MOP diluído em água morna, imergindo o local a ser tratado durante 15 a 20 minutos antes da irradiação UVA. A concentração de 8-MOP corresponde a 1mg/l, obtido a partir da diluição de 20ml de 8-MOP a 0,5% em álcool a 96° em 100 litros de água. Pode-se também usar o trioxalem (4,5,8 TMP), porém

QUADRO 4: Aumento da Radiação UVA de acordo com o grau de eritema

Grau de eritema	Conduta
0 (sem eritema)	Aplicar
1 (mínimo eritema)	Aplicar
2 (intenso eritema)	Não aplicar
3 (eritema e edema)	Não aplicar
4 (eritema, edema e bolhas)	Não aplicar

Fonte: Zanolli MD, et al.<sup>12</sup>

em doses menores.<sup>5</sup>

A dose de UVA é a mesma para PUVA tópico, iniciando-se com 0,12-0,5 J/cm.

#### INDICAÇÕES DA FOTOTERAPIA

A fototerapia é método de tratamento que pode ser utilizado em várias doenças de pele, cujas principais indicações são as dermatoses inflamatórias e o linfoma cutâneo de células T. Entre as diversas dermatoses, estão:

##### Psoríase

A psoríase é uma das principais indicações da fototerapia. Todos os tipos de psoríase podem ser tratados com essa metodologia. O mecanismo de ação da fototerapia se faz por meio da atividade anti-proliferativa, antiinflamatória e imunossupressora.

A fotoquimioterapia sistêmica (PUVA sistêmico) é indicada em casos de acometimento extenso da dermatose ou em indivíduos com lesões espessas. Também é indicada em pacientes com pele tipo III ou mais, segundo a classificação de Fitzpatrick.

A fotoquimioterapia tópica (PUVA tópico) é indicada em quadros localizados, como, por exemplo, a psoríase palmoplantar ou o acometimento do couro cabeludo.

Em indivíduos de pele clara apresentando lesões com placas finas de psoríase pode ser utilizada a radiação UVB para o tratamento.

A radiação UVB *narrow-band* é considerada por vários autores primeira escolha para o tratamento da psoríase.<sup>8,10,15</sup> Segura e efetiva, apresenta resultados comparáveis ao PUVA sistêmico.

Tratamentos combinados podem ser utilizados em casos de difícil manejo, como, por exemplo, em formas eritodérmicas ou quadros que não respondem bem à fototerapia apenas.<sup>5,9</sup> São associados medicamentos ao tratamento fototerápico com o objetivo de aumentar a eficácia, bem como diminuir o tempo de tratamento e os efeitos colaterais das terapêuticas adotadas isoladamente.<sup>5,10</sup> A finalidade dessa combinação é expor o paciente ao menor tempo possível tanto à droga, quanto à radiação

ultravioleta. Assim que se inicia o controle da dermatose, a dose da medicação é reduzida progressivamente, mantendo-se a fototerapia como manutenção. A combinação mais potente para o tratamento da psoríase é o Re-PUVA – Retinóides sistêmicos (etretinato ou acitretin) com PUVA.<sup>5</sup> A dose varia de 0,5 a 1mg/kg/dia durante intervalo de duas a três semanas. Associa-se PUVA até o clareamento das lesões, quando se inicia a redução da dose do retinóide.<sup>5</sup> Essa combinação promove a regressão rápida da dermatose e, segundo alguns autores, diminui o potencial carcinogênico do PUVA.<sup>9</sup> Outras combinações podem ser utilizadas, como a fototerapia associada ao metotrexate<sup>16</sup> ou à ciclosporina. Algumas desvantagens desses métodos seriam o sinergismo em relação à imunossupressão, risco de indução de câncer cutâneo e a fotosensibilidade.<sup>2</sup>

As combinações de medicamentos tópicos com PUVA auxiliam a diminuição do tempo total de tratamento.<sup>15</sup> Podem ser utilizados antralina, derivados do coaltar, derivados da vitamina D (calcipotriol, calcitriol), retinóides e corticoesteróides. O uso de radiação UVB associado aos corticoesteróides tópicos mostra diminuição do tempo de remissão da doença.

Pode-se também associar ceratolíticos em áreas com hiperkeratose, como, por exemplo, região palmo-plantar, com a finalidade de melhorar a penetração da luz.

A radiação UVB associada ao coaltar representa o método de Goeckerman, já conhecido, assim como o método de Ingram, que associa UVB com antralina.<sup>2,15</sup>

Os lubrificantes devem ser aplicados após as sessões de fototerapia para não prejudicar a absorção da luz.<sup>4</sup>

As sessões são realizadas duas ou três vezes por semana até controle total ou quase completo da dermatose, quando então o número de sessões é reduzido, fase denominada tratamento de manutenção.

### Vitiligo

A principal indicação de tratamento para o vitiligo é a fotoquimioterapia (PUVA). A radiação UVA, assim como a radiação UVB, estimula a melanogênese e interfere no processo inflamatório da dermatose.<sup>17</sup> Quando o comprometimento é extenso realiza-se PUVA sistêmico. Em quadros localizados ou lesões em áreas de difícil acesso à radiação da cabina é indicado PUVA tópico. O tratamento com radiação UVB *narrow-band* tem-se mostrado efetivo, com resposta satisfatória, em pacientes com contra-indicação do PUVA.

O padrão de repigmentação é menor em extremidades. Lesões em mãos, quirodáctilos, pés e pododáctilos apresentam resposta pouco satisfatória.<sup>10</sup>

Alguns autores descrevem resposta melhor após associação do PUVA com o calcipotriol, devido a

seu efeito nos melanócitos e nos mediadores inflamatórios. Outros autores associam radiação UVB com ácido fólico e vitamina B12 (cianocobalamina) acreditando em repigmentação mais rápida. Essas metodologias precisam ser mais bem estudadas.<sup>18</sup>

As sessões são realizadas duas vezes por semana. Protocolos mais recentes indicam apenas uma sessão por semana, pois melhora a adesão do paciente e diminui seus efeitos colaterais. A desvantagem é o prolongamento do tempo de tratamento.

### Dermatite atópica

A fototerapia é indicada para o controle da dermatite atópica mediante seus mecanismos antiinflamatórios e imunossupressores. Ocorre a inibição das citocinas produzidas pelos linfócitos T, que medeiam a resposta imunológica para o desenvolvimento das lesões eczematosas.<sup>13</sup>

O tratamento com a radiação UVB e UVB *narrow-band* mostram bons resultados, sendo indicado para pacientes com curso crônico da dermatose e na manutenção terapêutica. A UVB *narrow-band* é considerada por alguns autores indicação de escolha para induzir a melhora em longo prazo da dermatite atópica, além de ser segura a aplicação em crianças.<sup>13</sup>

O PUVA sistêmico é indicado na fase aguda da dermatite atópica, nos casos de formas graves com comprometimento extenso da superfície cutânea. Essa modalidade terapêutica pode ser utilizada durante a regressão e retirada da corticoterapia nos pacientes corticodependentes.

O tratamento com altas doses de radiação UVA-1 com aplicações freqüentes em curto período pode ser alternativa aos corticoesteróides, não interferindo no desenvolvimento da criança.<sup>13</sup>

O PUVA tópico está indicado em lesões eczematosas localizadas, como, por exemplo, em região palmo-plantar.

As sessões são realizadas duas ou três vezes por semana, com diminuição da freqüência após controle do quadro clínico.

### Linfoma cutâneo de células T (LCCT)

A fototerapia está indicada nos estadios iniciais da doença como monoterapia com a finalidade de evitar a disseminação extracutânea e determinar longos períodos de remissão. Atua principalmente como agente antiproliferativo sobre os linfócitos T.

Nos estadios mais avançados do linfoma, a fototerapia isolada apresenta resultados parciais, sendo necessária a combinação com outros tratamentos. Os medicamentos normalmente associados são o interferon- $\alpha$  ou os retinóides. Essa abordagem terapêutica visa à melhora da qualidade de vida do paciente e ao aumento da sobrevida.<sup>11,19</sup>

O PUVA sistêmico é a primeira opção, com três sessões por semana. O tempo médio total de tratamento é de três a seis meses, sendo necessário sempre o tratamento de manutenção. O número de sessões é reduzido chegando a quinzenais ou mensais.

Em lesões tumorais o tratamento com PUVA tem demonstrado eficácia, devido ao epidermotropismo do infiltrado. A destruição das células superficiais favorece a superficialização do infiltrado mais profundo, facilitando o controle das lesões tumorais.

O tratamento com radiação UVB *narrow-band* apresenta vantagens em relação ao PUVA, pois tem menor risco de carcinogênese e de efeitos colaterais, com boa resposta. Alguns autores sugerem iniciar o tratamento com essa opção e, de acordo com a evolução, substituir por PUVA se necessário.<sup>20</sup>

### Parapsoríase

A fototerapia está indicada para todos os tipos de parapsoríase e suas variantes clínicas. O intuito é suprimir a doença por seu efeito antiinflamatório e imunossupressor, prevenindo a evolução para o linfoma cutâneo de células T.<sup>21</sup>

Alguns autores consideram a fototerapia com PUVA sistêmico tratamento de cura para a parapsoríase. A UVB *narrow-band* também tem-se mostrado efetiva no controle da dermatose. Assim como no linfoma cutâneo de células T, a manutenção do tratamento deve ser prolongada para sustentar a remissão do quadro.<sup>21</sup>

### Esclerodermia

O tratamento com PUVA está indicado tanto em formas generalizadas de esclerodermia como em formas localizadas, utilizando PUVA sistêmico ou PUVA tópico, respectivamente.

A radiação ultravioleta induz a síntese de colagenase. A fototerapia promove a liberação de citocinas que induzem a formação da colagenase e inibem a síntese de colágeno, além de seu efeito imunossupressor.

Segundo alguns autores a fototerapia seria uma contribuição valiosa às poucas opções terapêuticas para as formas localizadas e sistêmicas de esclerodermia.<sup>22</sup>

### GVHD (Doença enxerto *versus* hospedeiro)

A fototerapia tem indicação de uso na GVHD aguda como nas formas crônicas, liquenóide e esclerodermiforme. A fototerapia tipo PUVA foi a primeira a ser utilizada para essa doença,<sup>23</sup> associada a outras drogas convencionalmente utilizadas. Trabalhos atuais mostram também bons resultados do tratamento da GVHD com UVB de banda estreita.<sup>24</sup>

### Fotodermatoses idiopáticas (Erupção polimorfa à luz, Hidroa vaciniforme, Urticária solar, Prurigo actínico, Dermatite crônica actínica)

A fototerapia está indicada para indivíduos acometidos por essas anormalidades com a finalidade de aumentar a tolerância à luz solar.

O tratamento pode ser realizado de duas maneiras: utilizando o comprimento de luz que induz a dermatose, em baixas doses, para dessensibilizar o paciente; ou utilizar o comprimento de onda incapaz de desencadear a dermatose, como agente terapêutico, aumentando a tolerância à luz. As doses de PUVA ou UVB são mais baixas do que as indicadas para outras dermatoses.<sup>25,26</sup>

### Outras indicações de fototerapia

A fototerapia está indicada para todas as doenças inflamatórias da pele. Relacionam-se abaixo outras dermatoses para as quais se tem utilizado essa opção terapêutica nos últimos anos:<sup>10,27-33</sup>

- Líquen plano
- Dermatite seborréica
- Eczema crônico
- Pitiríase liquenóide crônica e aguda
- Pitiríase rósea
- Pruridos (autotóxico / relacionado ao HIV)
- Mastocitose
- Granuloma anular
- Doença de Grover
- Dermatose pustulosa subcórnea
- Urticária crônica idiopática
- Púrpura pigmentar progressiva crônica
- Necrobiose lipoídica
- Protoporfíria eritropoiética
- Papulose linfomatóide
- Pustulose palmoplantar
- Vasculite livedóide

### FOTOTERAPIA E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

A indicação de fototerapia para pacientes com HIV demanda algumas preocupações. A UV alterando o DNA celular poderia favorecer a inclusão do gene viral ao DNA celular, induzindo a proliferação do HIV. Além disso, a fototerapia é um tratamento imunossupressor. Entretanto, não foi demonstrada a presença de HIV na pele, e a ação imunossupressora da fototerapia não diminuiu o número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, como demonstrado em alguns trabalhos publicados.<sup>34</sup> A fototerapia em pacientes HIV portadores de prurido e foliculite eosinofílica<sup>35</sup> mostrou-se efetiva e não levou à alteração imunológica nesses pacientes.

Assim, a fototerapia é segura nesse grupo, recomendando-se aos pacientes HIV-positivos que serão submetidos a UVB ou PUVA monitorização do CD4 e

carga viral antes, durante e um mês após o tratamento.

A opção pelo tratamento com RUV deve avaliar os seguintes itens:

- se as lesões de pele são responsivas à radiação ultravioleta;
- se o benefício obtido após a fototerapia é suficiente para justificar os possíveis riscos potenciais;
- se as medicações antiretrovirais e outros medicamentos de que o paciente faz uso não causam fotosensibilidade.<sup>4</sup>

## FOTOTERAPIA E OUTROS TRATAMENTOS ASSOCIADOS

Alguns trabalhos na literatura demonstram a associação de PUVA com medicamentos sistêmicos. Comparando o uso do acitretin ou PUVA separadamente e associados entre si, observou-se que o tratamento combinado é mais eficaz, limita o tempo do tratamento, a frequência e a dose total acumulada de UVA.<sup>15</sup> Geralmente inicia-se etretinato duas semanas antes da associação etretinato-PUVA.<sup>2</sup>

UVB *narrow-band* pode associar-se a outras terapias sistêmicas, como retinóides, antralina e calcipotriol.<sup>5,9</sup> Com os retinóides sistêmicos, pode reduzir o potencial carcinogênico do UVB por diminuir a dose total final de UV.<sup>5</sup> Ditrinol e fototerapia também são descritos para tratamento da psoríase, oferecendo período menor de remissão da doença.<sup>15</sup> Coalatar associado à fototerapia é conhecido desde Goerckerman,<sup>2</sup> mas em comparação com a monoterapia não parece ser tão mais efetivo.<sup>15</sup> A eficácia do tratamento com o uso de corticóides tópicos com UVB parece não ser diferente quando se usa um emoliente com UVB. Umectantes utilizados antes da exposição ao UVB podem diminuir a quantidade de luz que penetra a pele, prejudicando a eficácia do tratamento.<sup>9</sup>

## EXAMES COMPLEMENTARES E CONTRA-INDICAÇÕES DA FOTOTERAPIA

Para iniciar o tratamento com PUVA, sugere-se solicitar alguns exames, como TGO, TGP, Fosfatase alcalina, GamaGT, Uréia e Creatinina, FAN e Beta HCG, além de avaliação oftalmológica, para que se possa fazer o tratamento com segurança.

A fototerapia está contra-indicada nos pacientes com:<sup>36</sup>

- xeroderma pigmentoso
- albinismo
- dermatoses fotossensíveis, como lúpus eritematoso
- pênfigo e penfigóide bolhoso
- antecedentes pessoais e/ou familiares de câncer de pele (melanoma e não-melanoma). Deve-se também ter cuidado naqueles que já realizaram tratamentos anteriores com imunossupressores, pois é sabido que, nesses casos, tais medicamentos potencializam

os efeitos carcinogênicos da fototerapia

- uso prévio de arsênico ou exposição à radiação ionizante
- história prévia de intensa exposição solar
- antecedentes pessoais de catarata ou afaquia
- alterações hepáticas ou renais
- marca-passo (essa contra-indicação está relacionada em vários artigos, mas não se tem uma explicação para tal).

Em mulheres grávidas, o método PUVA está contra-indicado devido aos possíveis efeitos teratogênicos do psoralênico (Categoria C), e, em crianças, só se permite a utilização de PUVA em situações especiais.<sup>5</sup>

## EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais são divididos em agudos e crônicos.<sup>37</sup>

Os sintomas agudos podem estar relacionados aos psoralênicos ou à própria luz ultravioleta.

Sintomas agudos:

1. sintomas gastrointestinais, como náuseas (que podem ser atenuadas com a ingestão de alimentos antes da medicação), cefaléia, tontura, insônia e depressão;
2. efeitos fototóxicos: eritema, onicolise, hemorragia subungueal;<sup>5</sup>
3. taquicardia, hipertricose e herpes simples.

## Sintomas crônicos

1. carcinogênese e fotoenvelhecimento;
2. catarata;
3. xerose;<sup>5</sup>
4. alterações do pigmento da pele, formação de lentigos.<sup>5</sup>

Durante a exposição à UVA, a região genital e a face devem ser protegidas. Em homens já foi descrito o aumento do risco de aparecimento do câncer da região genital.<sup>9,36</sup> A face, por ser área já fotoexposta, com mais possibilidades de dano solar, deve ser protegida a menos que seja a área a ser tratada.

Lentigos também são descritos após tratamento com PUVA, e geralmente seu aparecimento é observado entre seis e 15 meses depois do início do tratamento.<sup>38</sup>

Os olhos devem ser protegidos com óculos contra UV pelo risco de o paciente vir a apresentar catarata, sendo que o cuidado deve se estender durante todo o dia em que for feita a sessão.<sup>5,36</sup>

É preciso ter cuidado com os remédios de uso prévio, para que não interfiram na absorção dos psoralênicos, como ocorre com a fenitoína, que diminui sua absorção, ou medicamentos que são sabidamente fotossensibilizantes.<sup>36</sup>

## FOTOTERAPIA E CÂNCER DA PELE

No início do século XX, assim como os raios UV se tornavam reconhecidos como forma terapêutica eficaz para algumas doenças de pele, começaram a surgir relatos dos efeitos nocivos da luz solar, como desencadeante de algumas doenças, como xeroderma pigmentoso, hidroa vaciniforme, prurigo estival e alguns tipos de câncer de pele. Paul German Unna foi o primeiro dermatologista que associou a exposição solar prolongada com aparecimento de lesões na pele de marinheiros.<sup>3</sup>

O tratamento tanto com PUVA como com UVB é considerado carcinogênico, pois ambos agem no DNA celular, podendo provocar mutações na pele.

Vários estudos demonstram a indução de carcinoma espinocelular pela fototerapia. Entretanto não se deve esquecer a maior predisposição em pacientes submetidos a outros tratamentos imunossupressores, como metotrexate, ciclosporina. Nesses casos, torna-se difícil quantificar a influência da fototerapia na indução de câncer de pele.<sup>39</sup>

Alguns trabalhos demonstram que o PUVA é mais carcinogênico que o UVB.<sup>5</sup> O fato de a PUVA terapia ser carcinogênica está relacionado à UVA, que pode produzir por si só mutações nas células, mas também dos psoralênicos utilizados, que também poderiam apresentar esses efeitos.

O risco relativo de carcinoma espinocelular na pele se eleva em pacientes expostos a altas dosagens de UV, definidas como pelo menos 200 sessões ou 2000J/cm<sup>2</sup> de PUVA ou 300 sessões de UVB,<sup>2,10</sup> e esse risco continua elevado mesmo na década posterior à descontinuação do tratamento.<sup>40</sup> Ao contrário, o risco de CBC não se eleva.<sup>5</sup>

Em trabalho publicado em 1990, a incidência de carcinoma espinocelular de pênis e escroto foi 286 vezes mais alta do que o esperado na população geral, naqueles pacientes que fizeram tratamento com PUVA.<sup>40</sup>

Ciclosporina e metotrexate apresentam propriedades imunomoduladoras e podem aumentar a ocorrência de lesões malignas decorrentes do UVB e

PUVA.<sup>15</sup> A associação de ciclosporina e PUVA pode aumentar o risco de carcinoma espinocelular, mas a de UVB e ciclosporina não foi ainda bem avaliada, assim como a de metotrexate UVB e PUVA.<sup>8</sup> Ambas as associações PUVA acitretin e UVB acitretin trazem bons resultados, e esta última pode ainda reduzir o risco de malignidades induzidas pela fototerapia.<sup>15</sup>

A queimadura solar é causada pelo UVB, e este é absorvido pelo DNA celular que causa danos nos cromossomos e por isso é considerado o maior fator para o aparecimento do melanoma.<sup>38</sup>

O papel do UVA na patogênese do melanoma é controverso. A capacidade de produzir danos no DNA celular pelo UVA está sendo cada vez mais demonstrada, por meio de observações in vitro, de reações fotossensíveis que resultam na formação de substâncias oxidantes, o que levaria a mutações até a formação do câncer, ou da demonstração em laboratório de imunossupressão nos homens e animais.

O risco de melanoma em pacientes que fazem UVB parece ser 2,5 a 7,5% mais alto do que o da população em geral, e pacientes que fizeram PUVA parecem apresentar risco cinco vezes maior em desenvolver melanoma.<sup>38</sup>

A indução de melanoma maligno pela fototerapia está relatada.<sup>38</sup> A opção por tratamentos mais agressivos com mais de três sessões por semana favorece a presença de melanoma maligno em pacientes predispostos, principalmente naqueles submetidos a mais de 250 sessões de fototerapia.<sup>41</sup> Nos casos de tratamento prolongado recomenda-se exame dermatológico periódico nos pacientes.<sup>5</sup> Deve-se também educar os pacientes para que realizem auto-exame regularmente.<sup>10</sup>

Esses efeitos não devem influenciar a escolha da fototerapia para o tratamento de várias dermatoses com indicação precisa.<sup>42</sup> Na verdade, não há nenhum estudo demonstrando a indução de câncer de pele, tanto melanoma quanto não-melanoma relacionados a outros tratamentos imunossupressores. Desse ponto de vista, a fototerapia é tratamento até mais seguro do que outras terapêuticas, pois nenhuma outra já foi tão estudada. □

## REFERÊNCIAS

1. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:926-30.
2. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 315-21.
3. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(Pt 1):930-7.
4. Diffey BL. What is light? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:68-74.
5. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 343-50.
6. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2000; 23 Suppl 1:S17-21.
7. Couven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15: 22-7.
8. Barbagallo J, Spann CT, Tutrone WD, Weinberg JM.

- Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis: a review and update. *Cutis*. 2001; 68:345-7.
9. Abel EA. Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis*. 1999; 64: 339-42.
  10. Morison WL. PUVA Photochemotherapy. In: Lim HW, Soter NA. New York: Marcel Dekker; 1993.
  11. Zackheim HS. Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology*. 1999; 199: 102-5.
  12. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40: 577-82.
  13. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 552-8.
  14. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:111-4.
  15. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol*. 1999;135: 519-24.
  16. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 356-61.
  17. Westerhof W. Vitiligo management update. *Skin Therapy Lett*. 2000;5:1-2.
  18. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2001;145:476-9.
  19. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, Offidani M, Mozzicafreddo G, Simonacci M, et al. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group*. *Haematologica*. 1999; 84: 809-13.
  20. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 215-9.
  21. Rosenbaum MM, Roenigk HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T cell lymphoma and parapsoriasis en plaques. Long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13:613-22.
  22. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E, Kaufmann R, et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:675-8.
  23. Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *An Bras Dermatol*. 2005; 80: 69-80.
  24. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, et al. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation*. 2002;71:1631-4.
  25. Millard TP, Hawk JL. Photosensitivity disorders: cause, effect and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3: 239-46.
  26. Man I, Dawe RS, Ferguson J. Artificial hardening for polymorphic light eruption: practical points from ten years' experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999; 15: 96-9.
  27. Simon JC, Pfeiffer D, Schöpf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol*. 2000; 10: 642-5.
  28. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Tegeer I, Kaufmann R, Podda M. Cream psoralen plus ultraviolet: A therapy for granuloma annulare. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 996-9.
  29. De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HÁ. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 743-7.
  30. Ettler K, Richards B. Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical 8-MOP. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 541-2.
  31. Bauwens M, De Coninck A, Roseeuw D. Subcorneal pustular dermatosis treated with PUVA therapy. A case report and review of the literature. *Dermatology*. 1999; 198: 203-5.
  32. Lüftl M, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Bath psoralen-UVA therapy for persistent Grover disease. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 606-7.
  33. Lee JH, Choi HJ, Kim SM, Hann SK, Park YK. Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 153-7.
  34. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:28-31.
  35. Cruz Jr PD. Phototherapy of HIV-infected patients: evidence questioning and addressing safety. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Berlin: Springer; 2001. p. 198-205.
  36. Drake LA, editors. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 643-8.
  37. Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2001; 12: 101-5.
  38. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 837-46.
  39. Kreimer-Erlacher H, Seidl H, Bäck B, Kerl H, Wolf P. High mutation frequency at Ha-ras exons 1-4 in squamous cell carcinomas from PUVA-treated psoriasis patients. *Photochem Photobiol*. 2001; 74:323-30.
  40. Leibold M, Drake LA, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 544-53.
  41. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 755-61.
  42. Zanolli MD, Felmam SR, Clark AR, Fleicher Jr AB. *Phototherapy Treatment Protocols*. New York: The Parthenon Publishing Group; 2004.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ida Duarte

Rua Diana, 820/ 151

05019-000 - São Paulo - SP

E-mail: [idaduarte@terra.com.br](mailto:idaduarte@terra.com.br)

Como citar este artigo: Duarte I, Buense R, Kobata C. Fototerapia. *An Bras Dermatol*. 2006;81(1):74-82.