



FOTOTERAPIA NA PSORÍASE

Ida Duarte¹

Colaboradores: **Roberta Buense Bedrikow**²
Clarice Kobata³

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

-
- ¹ Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Responsável pelo Setor de Alergia e Fototerapia Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Mestrado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
 - ² Médica assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo
Mestrado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
 - ³ Médica assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

A fototerapia está classificada conforme o tipo de irradiação utilizada: UVA ou UVB. Trata-se de uma opção terapêutica, indicada de modo isolado ou associada a vários outros medicamentos tópicos e/ou sistêmicos, com o objetivo de se obter controle rápido das dermatoses e doses menores de medicamentos.

Esta técnica deve ser realizada com alguns cuidados e acompanhamento criterioso, a fim de que se obtenha resposta terapêutica efetiva e não ocorram efeitos indesejados.

A psoríase é uma das principais indicações da fototerapia, e todos os tipos podem ser tratados com essa metodologia. O mecanismo de ação se faz através da atividade antiproliferativa, anti-inflamatória e imunossupressora.

Fototerapia com PUVA

A fotoquimioterapia sistêmica (PUVA sistêmico) é efetiva para o tratamento da psoríase. É indicada em casos de acometimento extenso da dermatose, em indivíduos com lesões espessas e com pele tipo III ou mais, segundo a classificação de Fitzpatrick.

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

Psoralênico é o termo usado genericamente para se descrever compostos chamados furocumarínicos, encontrados em plantas. São substâncias que, quando estimuladas pela UV, ligam-se às bases pirimidínicas do DNA celular, iniciando reações fotoquímicas na pele.

Os psoralênicos mais utilizados são: 8-methoxypsoralen (8-MOP, methoxalen, oxsoresalen), 5-methoxypsoralen (5-MOP, bergapten) e o 4,5',8-trimethylpsoralen (4,5',8-TMP, trisoralen ou trioxalem).

Os psoralênicos orais são metabolizados, no fígado, com concentração sanguínea máxima entre uma e três horas. Estas drogas, que ativam enzimas do citocromo P-450, aceleram e aumentam o seu metabolismo. A eliminação é renal e ocorre entre 12-24 horas.

O 8-MOP e o trisoralen podem ser usados tanto na forma sistêmica como na forma tópica, enquanto o 5-MOP apenas na forma sistêmica.

O 8-MOP é usado na dose de 0,6 mg/kg de peso, 60 minutos antes da fototerapia, enquanto estiver na forma líquida (xarope), ou de 0,4 a 0,5 mg/kg de peso, 90 minutos antes da sessão, se estiver na forma de cápsula gelatinosa. Na

forma de comprimido, o psoralênico deve ser ingerido duas horas antes da sessão de PUVA.

Para o PUVA sistêmico, a dose inicial de UVA normalmente é baseada na cor da pele do paciente. Geralmente, inicia-se com 0,5 a 1 J/cm² (Tabela 1).

O eritema pós PUVA ocorre 48 a 72 horas após a sessão e, por isso, o intervalo entre as sessões é de 48 horas no mínimo. O tratamento pode ser realizado duas a três vezes por semana. O aumento da dose da luz irradiada é determinado pela intensidade do eritema, provocado na sessão anterior, e o seu máximo também varia segundo o tipo de pele (Tabela 2).

PUVA tópico

O PUVA tópico é realizado, com a associação do trisoralen com a luz UVA, aplicado na pele meia hora antes da realização da fototerapia. A dose varia de 0,1%, em locais onde a pele é mais fina, até 1%, como nas regiões plantares, sendo manipulado em loções cremosas ou alcoólicas. A dose inicial da UVA é de 0,12 a 0,5 J/cm², até que se aumente 0,12-0,25J a cada sessão, consoante a intensidade do eritema e o local de aplicação.

A fotoquimioterapia tópica (PUVA tópico) é indicada em quadros localizados, como a região palmoplantar e o couro cabeludo.

PUVA imersão ou "bath PUVA"

Esta modalidade de terapia foi idealizada para os casos em que há indicação de PUVA sistêmico, com o intuito de diminuir a dose de exposição à UVA. É particularmente útil nos pacientes que tomam outras medicações sistêmicas, ou que apresentem intolerância ao psoralênico sistêmico. Os efeitos colaterais oculares e gastrointestinais são minimizados, posto que não ocorre fotossensibilização sistêmica. A concentração do psoralênico, na pele é maior que no PUVA sistêmico, à proporção que haja menor exposição à RUV. Utiliza-se o 8-MOP diluído em água morna, imergindo o local a ser tratado, 15 a 20 minutos antes da irradiação UVA. A concentração de 8-MOP corresponde a 1mg/l, obtidos a partir de uma diluição de 20 ml de 8-MOP a 0,5%, em álcool a 96° em 100 litros de água. Pode-se também usar o trisoralen, entretanto, em doses maiores. Já a dose de UVA é a mesma que aquela utilizada para o PUVA tópico, até que se inicie com 0,12 a 0,5 J/cm².

Fototerapia com UVB de banda estreita (UVB NB)

As lâmpadas de UVB de banda estreita (UVB “narrow-band” – NB) emitem ondas de 311-312 nm de comprimento. A radiação UVB NB é considerada por vários autores a primeira escolha para o tratamento da psoríase em gotas e de placas finas em pacientes de pele clara. Segura e efetiva, apresenta resultados comparáveis ao PUVA sistêmico. A dose inicial varia de acordo com o tipo de pele do paciente (Tabela 3) e o aumento da dose deve ser gradual, de acordo com a resposta da pele, da mesma forma que a UVB de largo espectro. Em geral aumenta-se de 10 a 40% da dose a cada sessão dependendo do fototipo. O número de sessões varia de duas a três sessões por semana. Pode ser utilizado em mulheres grávidas e na amamentação.

“Excimer laser” – UVB 308 nm

Este tipo de aparelho emite radiação UVB, com 308 nm em feixe de luz monocromático e coerente. Por motivos técnicos, permite a aplicação apenas em placas individuais de psoríase. A vantagem desta seletividade é a proteção da pele saudável ao redor da lesão. O “excimer laser” pode ser uma alternativa no tratamento de lesões limitadas de psoríase. Estudos demonstram boa resposta nas áreas tratadas, posto que também são indicados como complemento nos tratamentos com medicações tópicas ou fototerapia com UVB NB.

Fototerapia em Crianças

UVB NB é o principal tipo de fototerapia para o tratamento da psoríase indicado em crianças.

Crianças, ao se submeterem ao tratamento com fototerapia, devem ser sempre acompanhadas pelo dermatologista, principalmente quando realizaram mais de 300 sessões de UVB ou 200 sessões de PUVA.

Fototerapia e Outros Tratamentos Associados

Tratamentos combinados podem ser utilizados, em casos de difícil manejo, como por exemplo: em formas eritrodérmicas ou quadros que não respondam bem à fototerapia isolada. Medicamentos são associados com o objetivo de aumentar a sua eficácia, diminuir o tempo de tratamento e os efeitos colaterais das terapêuticas adotadas isoladamente. A finalidade dessa combinação é expor o paciente ao menor tempo possível, tanto à droga quanto à radiação ultravioleta. Assim que inicia o controle da dermatose, a dose da medica-

ção é reduzida progressivamente, mantendo-se a fototerapia como manutenção.

As principais combinações são, na ordem de escolha: retinoide (acitretina) e UVB (Re- UVB NB) ou PUVA (Re-PUVA), metotrexato e UVB NB ou PUVA, ciclosporina e UVB NB ou PUVA. A associação ciclosporina e PUVA será indicada em casos extremos, lembrando que ambas são agentes carcinogênicos.

A fototerapia deve ser iniciada após 15 dias da introdução do tratamento com retinoide ou metotrexato ou ciclosporina. A dose de radiação deve ser reduzida a 50% da dose preconizada e não deve ser aumentada nas primeiras duas semanas da fototerapia.

As combinações de medicamentos tópicos com PUVA auxiliam na diminuição do tempo total de tratamento. Utilizam-se derivados do coaltar, derivados da vitamina D (calcipotriol, calcitriol), retinoide e corticosteroides. Pode-se também associar queratolíticos em áreas com hiperqueratose, como por exemplo: a região palmoplantar, com a finalidade de melhorar a penetração da luz. A radiação UVB, associada ao coaltar, representa o método de Goeckerman, assim como o método de Ingram associa UVB à antralina.

Fototerapia e Agentes Biológicos

Em formas moderadas a graves de psoríase os medicamentos biológicos podem ser associados à fototerapia, com a finalidade de melhorar a eficácia do tratamento e diminuir seus efeitos colaterais. Alguns estudos demonstram as respostas destas associações: o etanercepte associado à UVB NB é bem tolerado e apresenta significativa melhora nos sinais e sintomas da psoríase. Da mesma forma, o alefacepte, associada ao UVB-NB, acelera e melhora o clareamento das lesões.

Exames Complementares e Contraindicações da Fototerapia

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

A fototerapia está contraindicada nos pacientes com:

- Xeroderma Pigmentoso;
- Albinismo;
- Dermatoses fotossensíveis, como Lupus Eritematoso;

- Pênfigo e Penfigoide Bolhoso;
- Em pacientes com antecedentes pessoais e / ou familiares de câncer da pele (melanoma e não-melanoma). Deve-se também ter cuidado naqueles que já realizaram tratamentos anteriores com imunossuppressores, pois é sabido que nestes 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 afaxia;
- Alterações hepáticas ou renais;
- Pacientes com marca-passo;
- Em mulheres grávidas, o método PUVA está contraindicado, em razão dos possíveis efeitos teratogênicos do psoralênico (Categoria C). Durante a amamentação, também deve ser evitado PUVA. No caso de gravidez, UVB-NB pode ser empregado;
- Em crianças menores de 12 anos permite-se a utilização de PUVA somente em situações especiais.

O paciente deve ser questionado quanto ao uso de medicações sistêmicas, porque algumas drogas associadas à fototerapia (PUVA, principalmente), desencadeiam as reações fototóxicas (tetraciclina, griseofulvina, furosemida, amiodarona, piroxicam) ou fotoalérgicas (prometazina, hidrocortizona, clorpromazina). Sempre que possível esses medicamentos devem ser descontinuados durante a fototerapia.

Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais são divididos em agudos e crônicos. Os sintomas agudos podem estar relacionados aos psoralênicos ou a própria luz ultravioleta.

Sintomas agudos:

- 1 - Sintomas gastrointestinais como náuseas (o que pode ser melhorado com a ingestão de alimentos antes da medicação), cefaleia, tontura, insônia e depressão;
- 2 - Efeitos fototóxicos: eritema, onicólise, hemorragia subungueal;
- 3 - Taquicardia, hipertricose e recidiva de herpes simples.

Sintomas crônicos:

- 1 - Carcinogênese e fotoenvelhecimento;
- 2 - Catarata;
- 3 - Xerose;

4 - Alterações do pigmento da pele, formação de lentigos.

Durante a exposição à UVA a região genital e a face devem ser protegidas. Em homens, foi descrito o aumento do risco de aparecimento do câncer da região genital. A face, por ser uma área já fotoexposta, com maiores chances 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, o seu aparecimento é observado após 6 a 15 meses do início do tratamento. Os olhos devem ser protegidos com óculos de proteção contra UV, pelo risco do paciente vir a apresentar catarata, sendo um cuidado necessário durante todo o dia em que foi feita a sessão. Cuidado com medicações sistêmicas associadas para que não haja interferência na absorção dos psoralênicos, como se revela com a fenitoína, que diminui a sua absorção, ou medicamentos sabidamente fotossensibilizantes.

Fototerapia e Câncer de Pele

Tanto o tratamento com PUVA quanto com o UVB são considerados carcinogênicos, pois ambos agem no DNA celular, tanto que podem 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 imunossuppressores, como o metotrexato e a ciclosporina. Nestes casos, torna-se difícil quantificar a influência da fototerapia na indução de câncer de pele.

Alguns trabalhos demonstram que a PUVA é mais carcinogênica que o UVB. O fato de a PUVA terapia ser carcinogênica está relacionada ao fato de tanto a UVA quanto os psoralênicos poderem produzir mutações nas células. O risco relativo de carcinoma espinocelular na pele se eleva em pacientes expostos a altas dosagens de UV, definido como pelo menos 200 sessões ou 2000J/cm² de PUVA ou 300 sessões de UVB, e esse risco continua elevado mesmo na década após a descontinuação do tratamento. Ao contrário, o risco de CBC não se eleva.

Ciclosporina e metotrexato apresentam propriedades imunomoduladoras e aumentam a ocorrência de lesões malignas, decorrentes do UVB e PUVA. A associação de ciclosporina e PUVA pode aumentar o risco de carcinoma espinocelular. Porém, a associação UVB e ciclosporina não foi ainda bem avaliada, assim como a associação metotrexato UVB ou PUVA.

A queimadura solar é causada pelo UVB. Este é absorvido pelo DNA celular, gerando danos nos cromossomos

e, por isso, considerado o maior fator para o aparecimento do melanoma. O papel da UVA na patogênese do melanoma é controverso. A capacidade do UVA produzir danos no DNA celular é cada vez mais demonstrada através de observações in vitro de reações fotossensíveis, visto que resultam na formação de substâncias oxidantes, o que levaria a mutações e, até mesmo, a formação do câncer, ou na demonstração em laboratório de imunossupressão nos homens e animais.

A indução de melanoma pela fototerapia está relatada. A opção por tratamentos mais agressivos, com mais de três sessões por semana, favorece o desenvolvimento de melanoma em pacientes predispostos, principalmente naque-

les submetidos a mais de 250 sessões de fototerapia. Nos casos de tratamento prolongado recomenda-se exame dermatológico periódico. Deve-se também educar os pacientes para que realizem autoexame regularmente.

Estes efeitos não devem influenciar na escolha da fototerapia para o tratamento de várias dermatoses com indicação precisa. Na verdade, não há nenhum estudo demonstrando a indução de câncer de pele, tanto melanoma quanto não melanoma, relacionados a tratamentos imunossupressores. Por este ponto de vista, a fototerapia é um tratamento relativamente seguro, uma vez que é uma das modalidades terapêuticas mais estudadas. ☞

TABELA I: Tipos de Pele / dose Inicial de UVA para PUVA sistêmico

Tipo de Pele sessão	Características	Radiação inicial (Joules/cm ²)	Aumento da dose por (Joules/cm ²)
I	Sempre se queima, nunca se bronzeia.	0,5 J/cm ²	0,25-0,5 J/cm ²
II	Sempre se queima, algumas vezes se bronzeia.	1,0 J/cm ²	0,5 J/cm ²
III	Algumas vezes se queima, sempre se bronzeia.	1,5 J/cm ²	0,5-1 J/cm ²
IV	Nunca se queima, sempre se bronzeia.	2,0 J/cm ²	1 J/cm ²
V	Moderadamente pigmentada	2,5 J/cm ²	1 J/cm ²
VI	Negra	3,0 J/cm ²	1.0-1,5 J/cm ²

Fonte: Morison WL. 20

TABELA II: 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.³¹

TABELA III: Dose inicial de irradiação com UVB “narrow-band”

Tipo de Pele	Dose preconizada na literatura (mJ/cm ²)	Dose preconizada pelo Consenso (mJ/cm ²)
I	300	100
II	300	100
III	500	150
IV	500	150
V	800	200
VI	800	200

Fonte: Zanolli MD, et al.³¹

REFERÊNCIAS

1. Abel EA. Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis*. 1999;64:339-42.
2. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(Pt1):930-7.
3. Barbagallo J, Spann CT, Tutrone WD, et al. Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis: a review and update. *Cutis*. 2001;68:345-7.
4. Brazzelli V, Barbagallo T, Trevisan V, et al. The duration of clinical remission of photochemotherapy and narrow-band UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis: a retrospective study. *Int J Immunophatol Pharmacol*. 2008;21:481-4.
5. Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, et al. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol*. 2005;22:257-61.
6. Burden AD. Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:341-5.
7. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, et al. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:111-4.
8. Guidelines of care for phototherapy and Photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:643-8.
9. Gattu S, Rashid RM, Wu JJ. 308-nm excimer laser in psoriasis vulgaris, scalp psoriasis, and palmoplantar psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:36-41.
10. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:69-75.
11. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:343-50.
12. Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol*. 2007;46:320-2.
13. Koop T, Karlhofer F, Szépfalusi Z, et al. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol*. 2004;151:912-6.
14. Kreimer-Erlacher H, Seidl H, Bäck B, et al. Hight mutation frequency at Ha-ras exons 1-4 in squamous cell carcinomas from PUVA-treated psoriasis patients. *Photochem Photobiol*. 2001;74:323-30.
15. Kostovic K, Pasic A. Phototherapy of psoriasis: review and update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12:42-50.
16. Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2001;12:101-5.
17. Lebwohl M, Drake LA, Menter A, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:544-53.

18. Leman J, Burden D. Psoriasis in children: a guide to its diagnosis and management. *Pediatr Drugs*. 2001;3:673-80.
19. Menter MA, See JA, Amend WJ, et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34 (Pt 1):315-21.
20. Morison WL. PUVA Photochemotherapy. In: Lim HW, Soter NA, eds. New York: Marcel Dekker Inc., 1993.
21. Nast A, Koop IB, Augustin M, et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5 Suppl 3:1-119.
22. Paşiç A, Ceoviç R, Lipozenciç J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:71-7.
23. Reynolds NJ, Meggitt SJ. Phototherapy and systemic treatments. *Hosp Med*. 2002;63:657-61.
24. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and Photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008;26:464-76.
25. Spann CT, Barbagallo J, Weinberg JM. A review of the 308-nm excimer laser in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 2001;68:351-2.
26. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:755-61.
27. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, et al. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol*. 1999;135:519-24.
28. Tay YK, Morelly JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:406-9.
29. van da Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:356-61.
30. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:837-46.
31. Zanolli MD, Felmam SR, Clark AR, et al. Phototherapy Treatment Protocols. New York: The Parthenon Publishing Group; 2004.