



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO  
EM MEDICINA**

**PEDRO JOSÉ GOMES SOUSA**

***FOTOTERAPIA: INDICAÇÕES E CONTROVÉRSIAS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTOR HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA**

**MARÇO 2015**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**FOTOTERAPIA: INDICAÇÕES E CONTROVÉRSIAS**

---

**Pedro José Gomes Sousa\***

**\*Endereço de correio eletrónico: [pedrosousa28@gmail.com](mailto:pedrosousa28@gmail.com)**

## Índice

1- Resumo.....	5
2- <i>Abstract</i> .....	6
3- Introdução .....	7
4- Metodologia .....	11
5- Indicações.....	12
5.1- Psoríase .....	12
5.2- Vitiligo .....	15
5.3- Dermatite atópica .....	18
5.4- Micoze fungóide.....	21
5.5- Doenças esclerosantes da pele:.....	25
5.5.1- Esclerodermia localizada – Morfeia.....	25
5.5.2- Esclerodermia sistémica .....	26
5.5.3- Líquen Escleroso .....	28
5.5.4- Doença Enxerto contra Hospedeiro (DCEH) esclerodermóide.....	29
6- Controvérsias.....	30
6.1- Dosagem.....	30
6.2- Regimes .....	30
6.3- Fototipos VI .....	31
6.4- Efeitos secundários.....	31
7- Conclusão.....	37

8-	Agradecimentos.....	40
9-	Lista de acrónimos .....	41
10-	Referências bibliográficas .....	43

## **1- Resumo**

A fototerapia consiste na utilização de fontes de luz artificial para fins terapêuticos. As quatro modalidades de fototerapia abordadas neste artigo são a UVB convencional, a UVB de banda estreita, a PUVA e a UVA1.

Este artigo resultou da revisão de literatura sobre as principais indicações para os tratamentos com fototerapia ou fotoquimioterapia. O seu objetivo foi identificar o papel da fototerapia no tratamento das dermatoses selecionadas. Estas incluem a psoríase, o vitiligo, a dermatite atópica, a micose fungóide e algumas doenças esclerosantes da pele.

Neste artigo, foram igualmente abordadas as controvérsias sobre a fototerapia, as quais dizem respeito principalmente ao potencial carcinogénico da mesma, mas também à grande variabilidade de doses e regimes praticados, assim como a falta de estudos sobre o efeito da fototerapia em doentes com fototipos elevados.

Concluiu-se que a fototerapia constitui uma abordagem terapêutica eficaz e segura no tratamento destas doenças. Nos doentes tratados com PUVA verificou-se um aumento do risco para desenvolver cancro da pele, mas tal pode ser atenuado com a adoção de medidas preventivas e um seguimento anual. Até ao momento não foi atribuído potencial carcinogénico à radiação UVB em humanos, contrariamente ao que foi observado em modelos animais.

## **2- Abstract**

Phototherapy consists in the use of artificial light sources for therapeutic purposes. The four modalities of phototherapy approached in this article are conventional UVB, narrowband UVB, PUVA and UVA1.

This article resulted from a review of the literature about the main indications for phototherapy and photochemotherapy. Its objective was to understand the role of phototherapy in the treatment of the selected dermatosis. These include psoriasis, vitiligo, atopic dermatitis, mycosis fungoides and some sclerotic skin diseases.

The controversies about phototherapy, were also approached, mainly its carcinogenic potential, but also the high variability of dosages and regimens practiced and the lack of studies about the effects of phototherapy in patients with high phototypes.

We concluded that phototherapy is an effective and safe treatment for selected skin diseases. Patients treated with PUVA are at higher risk of developing skin cancer. This can be mitigated by the implementation of preventive measures and annual follow-up. Until now, unlike observations in animal models, no carcinogenic potential to UVB radiation in humans has been identified.

**PALAVRAS-CHAVE:** fototerapia, indicações, UVB, PUVA, cancro da pele, controvérsias.

### **3- Introdução**

Desde os primórdios da história da humanidade que o sol tem sido um deus onnipresente. Os anciãos rezavam ao deus do sol em busca de tudo, a cura para as doenças, inclusive. Através de experiências de longo curso, os efeitos benéficos dos banhos de sol têm sido reconhecidos em doenças específicas da pele.

A fototerapia e fotoquimioterapia moderna usam fontes de luz artificial para fins terapêuticos. Os efeitos benéficos assim como os efeitos secundários dependem da natureza e da distribuição das moléculas que absorvem luz nos tecidos (cromóforos). O tipo de energia usada para tratamento das doenças da pele é, quase exclusivamente, a radiação ultravioleta (UV). No presente, a fototerapia inclui múltiplas modalidades utilizadas em dermatologia: a fototerapia com ultravioletas B convencional (UVB), a fototerapia com ultravioletas B de banda estreita (NB-UVB), a fotoquimioterapia com ultravioletas A em pele fotossensibilizada por psoralenos (PUVA), a fototerapia com ultravioleta A1 (UVA1), laser de excimer UVB 308 nm, terapêutica fotodinâmica, fotoférese extracorpórea, entre outras.

Este artigo abordará as indicações da fototerapia convencional, incluindo as modalidades UVB convencional, NB-UVB, PUVA e UVA1.

A radiação UVB é, biologicamente, a mais ativa. O espectro solar de UVB inclui uma ampla gama de comprimentos de onda desde os 290 aos 320 nm e, originalmente, as lâmpadas artificiais emitiam todo este comprimento de onda. Em 1984 foi criada uma nova lâmpada que emitia uma banda estreita de comprimento de onda entre os 311 e os 312 nm (NB-UVB). Desde então, esta lâmpada tem provado ser mais benéfica do que a

UVB de banda larga (BB-UVB) para o tratamento de algumas doenças da pele, incluindo psoríase,<sup>1, 2</sup> dermatite atópica, vitiligo e linfoma cutâneo de células T (LCCT).

A radiação UVA, emitida pelo sol (320-400 nm), é biologicamente menos ativa do que a UVB. Os psoralenos são um composto natural foto tóxico que absorve os fotões de luz e interage com a função celular, através de reações fotoquímicas. Os psoralenos absorvem o espectro dos UVA e por isso são utilizados como fotossensibilizantes, à irradiação com UVA (PUVA). O psoraleno mais utilizado é o 8-metoxipsoraleno (8-MOP) oral. Outras formas de administração do psoraleno incluem banho-PUVA, onde o paciente é banhado em água com 8-MOP durante 15 a 30 minutos e o PUVA tópico, que é aplicado em forma de creme, seguidos de irradiação UVA. Como terapêutica, a PUVA pode ser utilizada em doentes com psoríase, vitiligo, LCCT, dermatite atópica, morfeia, doença enxerto contra hospedeiro (DCEH), entre outras.

O espectro UVA é ainda dividido em UVA2 (320-340 nm) e UVA1 (340-400 nm). A principal razão para a criação de lâmpadas UVA1 foi reduzir os efeitos adversos causados pela radiação UVA2, em particular o eritema. Comparada com a UVA2, a radiação UVA1 é menos eritmogénica e penetra mais profundamente na pele<sup>3</sup> permitindo a administração de doses mais elevadas de UV.<sup>4</sup> Pode ser utilizada como monoterapia na dermatite atópica, doenças esclerosantes, incluindo morfeia e esclerodermia, doença enxerto vs hospedeiro esclerodermóide, entre outras.<sup>5</sup>

Para iniciar um tratamento de fototerapia, os clínicos possuem duas opções. A primeira é determinar a sensibilidade à radiação UV de cada indivíduo, identificando a dose eritematosa mínima (DEM).<sup>6</sup> A DEM é definida como a dose mínima (em J/cm<sup>2</sup>) para provocar eritema na pele, 24 horas após a exposição. A dose terapêutica inicial deverá ser 70% da DEM. Esta opção, apesar de ser a mais correta, é pouco utilizada por não ser muito prática. A segunda opção, mais utilizada, consiste em atribuir uma dose

fixa com base no fototipo cutâneo do doente. Para isso é utilizada a classificação de Fitzpatrick que reúne os doentes em seis grupos (I-VI) consoante a coloração da pele e a resposta cutânea à exposição solar. A pele tipo I corresponde a uma pele branca que queima com facilidade e nunca bronzeia; o tipo VI refere-se a uma pele negra que nunca queima e está totalmente pigmentada; os restantes apresentam, gradualmente, níveis intermédios.

Os tratamentos podem ser realizados entre duas a cinco vezes por semana, dependendo da disponibilidade e tolerância do doente. As doses de radiação são aumentadas, mantidas ou reduzidas, em cada sessão, de acordo com o grau de eritema do doente. A observação de um eritema perceptível mínimo é um sinal que a dosagem utilizada é ótima.<sup>7</sup>

Além destas noções gerais, deve ser levado em consideração que em certas doenças, a pele afetada reage de maneira diferente da pele saudável. Por exemplo, na psoríase, a pele lesada não é tão sensível à radiação UV enquanto na micose fungóide, a pele lesada é mais sensível do que a pele saudável. Quer isto dizer que na psoríase a dose deve ter em consideração a pele saudável, e na micose fungóide a dose deve depender da reação da pele lesada.

As indicações da fototerapia incluem uma vasta lista de doenças (Tabela 1). Neste artigo, serão abordadas as principais indicações para fototerapia e fotoquimioterapia no tratamento de doenças da pele em dermatologia. Esta escolha foi baseada na incidência das patologias e na quantidade de estudos sobre as mesmas.

Tabela 1 – Indicações para fototerapia.

---

<b>Indicações para fototerapia</b>	Psoríase* Vitiligo* Dermatite atópica* Míose fungóide* Morfeia* Esclerodermia sistémica* Líquen escleroso* DCEH esclerodermóide* Prurido Parapsoríase em placas Erupção polimorfa solar Pitiríase liquenóide crónica Pitiríase rubra pilar Pitiríase rósea de Gilbert Dermatite seborreica Líquen plano Alopecia aerata Prurigo nodular Pustulose plamo-plantar Granuloma anular disseminado Urticária pigmentar Urticária crónica Urticária solar Dermatite actínica crónica Icterícia neonatal Acne ...
------------------------------------	---

---

\*patologias abordadas neste artigo.

#### **4- Metodologia**

Este trabalho teve por base uma pesquisa bibliográfica, ao longo de três fases, realizada no Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra através da plataforma PubMed.

Na primeira fase, foi solicitada uma pesquisa de artigos científicos e de revisão que incluísse as palavras-chave “phototherapy”, “UVB”, “PUVA” e “indications”, publicados nos últimos 10 anos. Com base nesta pesquisa, foi possível estabelecer quais as principais indicações, tendo por base as incidências das patologias e a quantidade de estudos sobre as mesmas. Com esta informação, foram realizadas várias pesquisas para cada patologia selecionada, o que corresponde à segunda fase. Foram pesquisados artigos sobre a psoríase, o vitiligo, a dermatite atópica, a micose fungóide e doenças esclerosantes da pele. Seguiu-se a terceira fase com a pesquisa de artigos que incluíssem as palavras-chave “controversies”, “UVB”, “PUVA” e “skin cancer”, para desenvolvimento do tema das controvérsias. As pesquisas apenas incluíram artigos escritos em português, inglês e espanhol.

De salientar que referências bibliográficas existentes nos artigos encontrados na pesquisa abriram ainda mais o leque de artigos usados para a realização desta revisão científica.

Os tipos de estudo presentes nas referências bibliográficas englobam artigos de revisão, meta-análises, estudos retrospectivos, estudos prospetivos e estudos comparativos.

## 5- Indicações

### 5.1- Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele com uma prevalência global estimada entre 0.5% a 4.6% <sup>8</sup> e afeta aproximadamente 2,6% da população da Europa do Norte e da Escandinávia.<sup>9</sup> Existem várias formas de apresentação de psoríase, como a psoríase em placas (vulgar), a psoríase pustulosa, a psoríase inversa, a psoríase gutata, a psoríase ungueal, entre outras. A psoríase vulgar é a forma mais comum da doença, sendo responsável por mais de 80% dos casos de psoríase.<sup>8</sup>

A fototerapia surge na psoríase em placas, desde ligeira a moderada, como terapêutica de segunda linha (Tabela 2). Está indicada quando os tratamentos de primeira linha deixam de fazer efeito, quando são detetados efeitos secundários dos mesmos (são exemplo os corticosteroides tópicos: atrofia epidérmica, telangiectasias, estrias e absorção sistémica) ou se a extensão da pele afetada torna impraticável a administração de tópicos. Neste caso, estamos perante uma psoríase entre moderada e grave e os doentes devem transitar para uma terapêutica sistémica (segunda linha).

Para determinar a gravidade da psoríase foram criados vários escores. O mais utilizado é o escore PASI (Psoriasis Area and Severity Index) que avalia as lesões pelo seu grau de eritema, descamação e infiltração e a área corporal envolvida. O PASI é um instrumento chave para avaliar a melhoria do doente e a eficácia do tratamento. Este é considerado eficaz se o doente atinge um PASI 75, ou seja, se o score PASI reduziu 75% desde o início do tratamento. Outros escores utilizados são o BSA (Body Surface Area) que avalia a percentagem corporal acometida pela psoríase e o Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI). Geralmente, um score PASI  $\geq 10$  e/ou BSA  $\geq 10$  e/ou DLQI

$\geq 10$  indica psoríase grave. Para estes doentes, a fototerapia pode ser oferecida como primeira opção. Se a doença for limitada ao couro cabeludo e às zonas intertriginosas, o tratamento por radiação UV tem menos hipóteses de ser bem-sucedido.<sup>7</sup>

Três estudos compararam diretamente o tratamento por PUVA vs NB-UVB.<sup>10-12</sup> Nenhum estudo randomizado controlado comparou diretamente as diferentes estratégias de dosagem ou frequência dos tratamentos. Existem protocolos diferentes sobre o escalonamento da dose mas não foram encontradas diferenças quanto à eficácia entre eles. A indução de remissão com fototerapia variou entre os 60 e 100% com PUVA, e desde 40 a 100% com NB-UVB, concluindo que a eficácia do tratamento com PUVA é superior ao tratamento com NB-UVB. Além disso, os doentes tratados com PUVA têm períodos de remissão maiores.<sup>13</sup>

Apesar da superioridade da PUVA, a fototerapia com NB-UVB, de acordo com as guidelines alemãs,<sup>14</sup> deve ser considerada como primeira opção de tratamento fototerápico. Isto pelo facto de ser menos agressiva, melhor tolerada e eficaz. Para a escolha da terapêutica devem ser consideradas as características da psoríase e do doente.

Os fatores a favor da fototerapia por NB-UVB são:

- 1- doentes que rejeitam a medicação oral;
- 2- doentes que apresentam melhoria à exposição solar;
- 3- doentes que apresentam lesões psoriáticas pouco infiltradas;
- 4- doentes grávidas ou em amamentação;
- 5- doentes jovens (todos os esforços devem ser feitos para evitar a exposição a radiações UV em idades jovens, mas se necessário, a radiação UVB é preferível à PUVA, em crianças).

Os fatores a favor da terapêutica com PUVA são:

- 1- doentes com placas psoriáticas espessas;
- 2- envolvimento das palmas das mãos e das plantas dos pés, visto que a radiação UVB penetra menos nestas áreas;<sup>15</sup>
- 3- doentes com psoríase ungueal;
- 4- doentes que não obtiveram resposta ao tratamento com UVB.<sup>7</sup>

Para além destes fatores, talvez o mais importante seja a opinião do próprio doente. Este tem de ser informado das vantagens e desvantagens de cada terapêutica que devem contribuir para a decisão final.

Normalmente, são necessárias entre 20 e 30 sessões de fototerapia para se atingir remissão da psoríase. Se não for observada nenhuma melhoria durante esse tempo, podemos considerar falência terapêutica e avançar para outras terapias.<sup>16</sup>

É importante referir que a fototerapia não tem de ser utilizada apenas como monoterapia. Atualmente existem cada vez mais estudos que fazem referência ao efeito sinérgico da terapia combinada, onde está incluída a fototerapia associada a fármacos tópicos (corticosteroides, análogos da vitamina D), a fototerapia associada a fármacos sistémicos (metotrexato, acitetrina) e a fototerapia associada a fármacos biológicos.<sup>17</sup> Este efeito sinérgico entre as terapêuticas permite a utilização de doses menores, diminuindo a possibilidade de reações tóxicas.<sup>18</sup> A combinação de fototerapia e ciclosporina está contraindicada devido ao potencial carcinogénico.<sup>18</sup>

Tabela 2 – Terapêuticas disponíveis para psoríase

<b>Primeira linha</b> (tópicos)	Corticosteroides tópicos Análogos da Vitamina D (calcipotriol, tacalcitol) Queratolíticos (ácido salicílico)
<b>PASI &lt;10</b> <b>BSA &lt;10</b> <b>DLQI &lt;10</b>	Tazaroteno Helioterapia Redutores (alcatrão, ditranol)
<b>Segunda linha</b> (sistêmicos)	<b>NB-UVB</b> <b>PUVA</b> Acitretina Metotrexato Ciclosporina
<b>Terceira linha</b> (sistêmicos)	Micofenolato de mofetilo Tacrolimus Ésteres do ácido fumárico Etarnecept Infliximab Adalimumab Golimumab Ustekinumab Sekucinumab Brodalumab Laser excimer 308 nm

## 5.2- Vitiligo

O vitiligo é uma doença adquirida em que ocorre a destruição ou inativação dos melanócitos até à perda da pigmentação natural da pele. Esta doença afeta cerca de 0,5 a 2% da população mundial,<sup>19</sup> e acarreta um grande impacto na qualidade de vida do doente.<sup>20</sup> As máculas despigmentadas são normalmente simétricas e podem aparecer na face e nuca, nas axilas, nos cotovelos, nas mãos e nos genitais.

De acordo com o consenso de 2012 sobre a nomenclatura e classificação, existem três tipos de vitiligo:

- o vitiligo segmentar,
- o vitiligo não segmentar,
- o vitiligo indeterminado.

O vitiligo segmentar caracteriza-se pelo aparecimento de uma mancha unilateral que cresce num determinado período e depois estaciona. O vitiligo não segmentar (vitiligo vulgar) é normalmente simétrico e progride em surtos. O início da doença é normalmente na adolescência ou em adultos jovens (20-30 anos de idade) e cerca de 30% dos doentes têm história familiar positiva.

A fototerapia pode atuar quer pela inibição da secreção de citocinas e a indução de apoptose linfocitária, quer ainda pela estimulação da migração e proliferação de melanócitos inativos da bainha externa da raiz dos folículos pilosos para as máculas despigmentadas.<sup>21</sup>

A fototerapia é mais eficaz se iniciada no começo da doença. Em casos de vitiligo generalizado, a fototerapia é o tratamento de primeira linha (Tabela 3). Vários estudos demonstraram que NB-UVB e PUVA são eficazes na repigmentação da pele.<sup>22</sup>  
<sup>23</sup> Num estudo recente, Hartman concluiu que NB-UVB é mais eficaz que BB-UVB quanto ao início da repigmentação.<sup>24</sup>

Num estudo duplo-cego randomizado, Yones *et al*<sup>25</sup> concluiu que o tratamento com NB-UVB é superior ao tratamento PUVA. Cerca de 50 doentes foram divididos em dois grupos iguais e cada um recebeu tratamento com NB-UVB ou PUVA. A média do número de sessões foi de 47 no grupo de PUVA e de 97 no grupo de NB-UVB. Isso deve-se ao facto da diferença de eficácia e dos efeitos adversos entre as duas terapêuticas, já que os pacientes tratados com NB-UVB queriam continuar a ser tratados (toleravam mais sessões de tratamento). No final da terapêutica, 64% dos doentes tratados com NB-UVB apresentavam uma melhoria superior a 50% da superfície corporal, comparada com apenas 36% dos doentes tratados com PUVA. Além do mais, todos os doentes tratados com NB-UVB apresentavam uma coloração mais uniforme, sendo mais difícil distinguir a pele saudável da afetada, comparado com 44% dos doentes sujeitos a PUVA. Um ano

após a terapêutica, os resultados dos doentes tratados com NB-UVB continuavam a apresentar melhores resultados.

No que respeita ao número de tratamentos, são recomendados duas a três vezes por semana, em dias não consecutivos, durante pelo menos três meses, para travar a doença e induzir repigmentação. Se forem observados resultados positivos, o tratamento pode continuar até a um ano. A fototerapia deve cessar quando deixa de haver evolução da repigmentação entre as sessões.<sup>26</sup> Não há evidências que suportem a fototerapia de manutenção.<sup>27</sup>

Apesar dos bons resultados atingidos pela fototerapia no vitiligo, tanto a radiação PUVA como a NB-UVB mostraram ser ineficazes na repigmentação das mãos e pés.<sup>22</sup>

Tabela 3 - Terapêuticas disponíveis para vitiligo.

<b>Terapias conservadoras</b>	<b>Terapias convencionais</b>	
Fotoproteção	<b>Primeira linha (doença limitada)</b>	Corticosteroides tópicos Análogos da vitamina D Inibidores da calcineurina (tacrolímus)
Maquilhagem		<b>Segunda linha (doença extensa)</b>
Loções auto-bronzeantes	<b>NB-UVB</b> <b>PUVA</b> Laser excimer 308 nm	
	<b>Terceira linha</b>	Corticosteróides orais “mini pulsos” KUVA Pseudo-catalase + UVA 5-Fluouracilo tópico Técnicas cirúrgicas: - Enxertos - Dermabrasão + Enxertos dermo-epidérmicos - Culturas de melanócitos em bolhas de sucção Ácido fólico / Vit B12 / Ácido ascórbico Levamisol Ciclosporina
		<b>Quarta linha</b>

### 5.3- Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA), também conhecida por eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por prurido intenso e envolvimento preferencial das flexuras das extremidades. A DA manifesta-se na infância e pode persistir até à idade adulta. Está reportado que o fardo social, emocional e económico numa família com uma criança com dermatite atópica, desde moderada a severa, é maior do que numa família com uma criança com diabetes tipo 1.<sup>28</sup>

A fototerapia está indicada em doentes em que a terapia tópica (Tabela 4) deixa de fazer efeito, quando se tornam manifestos os efeitos secundários do seu uso crónico ou quando a extensão da doença torna impraticável a sua aplicação. Está também indicada para doentes sob terapia sistémica que necessitam de uma interrupção temporária, principalmente em doentes jovens sob corticoterapia - que podem apresentar atraso no crescimento devido à sua utilização crónica.

A luz solar normalmente confere algum alívio aos doentes com DA. Todavia, como a luz do sol surge juntamente com calor e humidade pode provocar transpiração e prurido aos doentes, exacerbando a sua doença.

Vários estudos documentam a eficácia da fototerapia na DA.<sup>29-31</sup> Os melhores resultados têm sido atingidos utilizando UVA1 e NB-UVB.<sup>32</sup> Embora fosse ideal identificar uma modalidade de fototerapia superior a todas as outras, isso ainda não é possível devido ao limitado número de estudos que comparam diretamente cada modalidade. A maioria dos estudos envolvem amostras pequenas e os parâmetros de dosagem variam muito.<sup>33</sup>

Darné *et al*<sup>34</sup> realizou um estudo coorte comparativo em crianças com dermatite atópica desde moderada a severa, tratadas com NB-UVB. Para interpretação dos resultados foram utilizados os escores SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis), percentagem de área afetada e escores de qualidade de vida. Após um ano de tratamento, houve uma redução de 61% da média de SASSAD entre as crianças tratadas com NB-UVB e as crianças que recusaram tratamento e não foram expostas a radiação. A média de SASSAD, no final do tratamento, foi de 11.6 vs. 24.8 para os não expostos, com uma diferença de médias de 13.2 ( $P < 0.0001$ ). A média da área de superfície afetada no final do tratamento era de 11% nos doentes tratados com NB-UVB, comparada com 36% nos doentes não expostos, com uma diferença de médias de 25% ( $P < 0.0001$ ). Verificou também uma diferença significativa na qualidade de vida das crianças. Concluiu então que NB-UVB é clinicamente eficaz e melhora a qualidade de vida em crianças com dermatite atópica, desde moderada a severa, e o efeito é mantido até 6 meses após o tratamento.

Vários estudos têm demonstrado a eficácia da fototerapia UVA1 na DA. Acredita-se que a radiação UVA1 beneficia a DA gerando espécies reativas de oxigénio que induzem apoptose dos linfócitos infiltrantes da pele.<sup>35</sup> Grundmann e Beissert, num estudo de revisão, concluíram que o tratamento com UVA1 em doses médias ( $65 \text{ J/cm}^2$ ) tem resultados tão eficazes como os tratamentos UVA1 de altas doses ( $130 \text{ J/cm}^2$ ) e melhores resultados do que a UVA1 em doses baixas ( $20 \text{ J/cm}^2$ ).<sup>36</sup> Outro estudo utilizou a radiação UVA1 em doses médias ( $45 \text{ J/cm}^2$ , cinco vezes por semana, durante 4 semanas) e observou uma melhoria na atividade da doença (SCORAD) e na qualidade de vida dos doentes.<sup>37</sup> Até ao momento não existem grandes provas sobre qual é o regime mais apropriado para tratar doentes com DA utilizando UVA1, tendo em conta as doses ótimas e a duração do tratamento. Pelos estudos disponíveis, a terapia UVA1 em doses médias é

mais indicada.<sup>36</sup> A radiação UVA1 em doses médias causa uma diminuição das células CD4+, das células dendríticas CD1a+ e dos eosinófilos EG2+ ativados no infiltrado dérmico, mas aumenta significativamente o número de células CD8+.<sup>5</sup>

A dermatite atópica é a dermatose mais comum durante a gravidez,<sup>38-40</sup> sendo responsável por 36-49% de todas as dermatoses.<sup>38</sup> Pela fraca penetração para além das camadas superficiais da pele, a fototerapia com NB-UVB é considerada segura durante a gravidez.<sup>41</sup> Apesar disso, doses cumulativas altas de NB-UVB e BB-UVB têm sido ligadas a uma diminuição dos níveis séricos de ácido fólico que pode aumentar o risco de defeitos no tubo neural, no feto.<sup>42</sup>

A fototerapia com as radiações NB-UVB e UVA1 são as mais indicadas para o tratamento de DA. A radiação NB-UVA é eficaz em doentes com DA, desde ligeira a moderada, e é especialmente útil em doentes jovens e em grávidas. Nos doentes com DA severa, com lesões mais liquenificadas, a fototerapia UVA1 apresenta melhores resultados por atuar mais profundamente que a NB-UVB.

Tabela 4 – Terapêuticas disponíveis para a dermatite atópica.

<b>Primeira linha (tópico)</b>	Emolientes Corticosteroides tópicos Anti-histamínicos Antibióticos Imunomoduladores tópicos
<b>Segunda linha (sistémica)</b>	NB-UVB Corticosteroides sistémicos
<b>Terceira linha (sistémica)</b>	Fototerapia UVA1 Terapêutica imunossupressora: - Azatioprina - Ciclosporina Micofenolato de mofetilo Quetotifeno Antagonistas dos leucotrienos: - Zafirlukast - Montelukast Cromoglicato dissódico Dietas de eliminação

#### 5.4- Micose fungóide

Os linfomas cutâneos de células T são um grupo heterogéneo dos linfomas não-Hodgkin, do qual a micose fungóide (MF) é o tipo mais comum, responsável por 50% destes linfomas.<sup>38</sup> A MF tem uma incidência estimada em 0.4/100,000 habitantes.<sup>43</sup> Foi primeiro descrita por um dermatologista francês Alibert em 1806 e recebeu o nome de MF porque os nódulos dos tumores pareciam-se com cogumelos.<sup>44</sup> A MF tem um pico de incidência entre os 55 e os 60 anos de idade e apresenta um rácio de homem para mulher de 2:1.<sup>(45)</sup> Contudo, está estimado que 0.5-5% dos casos ocorram durante a infância.<sup>46</sup>

Nos estadios iniciais, MF apresenta-se normalmente em forma de manchas ou placas, que podem mais tarde progredir para tumores, eritrodermia generalizada, doença com atingimento ganglionar e até visceral.<sup>47</sup> A MF na forma de manchas e placas apresenta um bom prognóstico com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 73-96%.<sup>48</sup> Na presença de tumores cutâneos, eritrodermia ou envolvimento de órgãos, o prognóstico é menos favorável, com uma taxa de sobrevivência, aos 5 anos, de 27-44%.<sup>49</sup>

O estadio da doença é determinado com base no tipo e na extensão de pele envolvida, de acordo com a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Cancro. O estadio IA refere-se à MF confinada à pele com manchas e placas cobrindo menos de 10% da superfície corporal (T1N0M0 na classificação TNM). O estadio IB refere-se à MF limitada à pele com manchas e placas que atingem 10% ou mais da superfície corporal (T2N0M0). O estadio IIA refere-se à MF confinada à pele com manchas e placas que afetam 10% ou mais da superfície corporal e com nódulos linfáticos clinicamente anormais, mas com citologia negativa para linfoma cutâneo de células T (T1-2N1M0).

A fototerapia está indicada para os doentes com MF nos estadios IA, 1B e IIA (Tabela 5).

O tratamento da MF com PUVA foi primeiro descrito em 1976.<sup>50</sup> Desde então, tem sido utilizada e aceite como terapêutica de primeira linha para MF nos estadios iniciais. Ao longo do tempo, alguns investigadores relataram alguma eficácia do tratamento com NB-UVB e, actualmente, é vista como uma prática tão eficaz e mais segura do que PUVA, para o tratamento de MF nos estadios iniciais.

O mecanismo de atuação da radiação PUVA pode ser a morte da célula T neoplásica e conseqüente regressão tumoral. Os mecanismos detalhados da ação da radiação NB-UVB não estão ainda bem definidos,<sup>51</sup> mas envolvem a diminuição da capacidade de apresentação de antigénio pelas células de Langerhans e um aumento da produção de interleucina 2 e 6 pelos queratinócitos.<sup>52</sup>

Nos estudos, a resposta ao tratamento é avaliada em resposta completa (RC) se houve resolução de 95% das lesões da pele, resposta parcial (RP) se houve resolução em mais de 50% das lesões da pele e sem resposta (SR) se inferior a 50%.

Em 2005, El-Mofty *et al*<sup>52</sup> comparou a eficácia entre NB-UVB, PUVB-NB (NB-UVB + psoraleno) e PUVA no tratamento de MF nos estadios iniciais. Os 20 doentes foram divididos em dois grupos iguais. O grupo I recebeu NB-UVB no lado direito do corpo e PUVA no lado esquerdo, ao longo de 38 sessões. O grupo II recebeu PUVB-NB no lado direito do corpo e PUVA no lado esquerdo, durante 36 sessões. Foram realizadas 3 sessões por semana. No grupo I, 7 pacientes (70%) obtiveram RC em ambos os lados, 3 pacientes (30%) apresentaram RP em ambos os lados, sem diferença estatística significativa entre NB-UVB e PUVA. No grupo II, 8 pacientes (80%) apresentaram RC no lado de PUVB-NB e 7 (70%) apresentaram RC no lado PUVA. Concluiu que a

fototerapia por NB-UVB deve ser incluída nas terapêuticas iniciais para MF em estadio inicial devido à sua eficácia, conveniência e menos probabilidade de efeitos adversos a longo prazo. A adição de psoraleno à radiação NB-UVB não trouxe benefícios, estatisticamente significativos, em termos de eficácia.

Em 2009, Ponte *et al*<sup>51</sup> realizou um estudo retrospectivo sobre a eficácia de NB-UVB vs PUVA em pacientes com MF em estadio inicial. No total de 114 pacientes, 95 (83.3%) tinham sido tratados com PUVA e 19 (16.7%) foram tratados com NB-UVB. Com PUVA, 59 pacientes (62.1%) obtiveram RC, 24 (35.3%) obtiveram RP e 12 (12.6%) SR. Com NB-UVB, 12 (68.4%) pacientes obtiveram RC, 5 (26.3%) com RP e 1 (5.3%) paciente SR. Não houve diferença significativa no tempo de recaída entre os doentes tratados com PUVA e NB-UVB (11.5 vs 14.0 meses, respetivamente; P=0.816). Não foram também encontradas diferenças significativas no tempo de tratamento (15.6 meses para PUVA vs 12.3 meses para NB-UVB) nem no número de tratamentos (31 para PUVA vs 37 para NB-UVB).

Em 2014, Hernández *et al*<sup>53</sup> realizou um estudo observacional sobre o tratamento da MF no estadio IA e IB com PUVA em monoterapia. Em 31 pacientes, 32% apresentavam-se no estadio IA e 67% apresentavam-se no estadio IB e ainda 68% dos doentes apresentavam-se com manchas e 32% com placas de MF. Foi obtida RC em 71% dos pacientes. O tempo médio livre de doença foi de 230 semanas, doentes com manchas obtiveram mais tempo livre de doença do que os doentes com placas de MF (P=0.004). Dos pacientes que receberam tratamento de manutenção, 58% tiveram recaída. Concluíram que o tratamento com PUVA é seguro e eficaz na MF em estadio inicial. A doença em mancha responde mais favoravelmente do que em placas e tem um período de remissão maior. O tratamento de manutenção não diminui a taxa de recaídas.

Pela raridade da MF em crianças, esta é muitas vezes subdiagnosticada. Boulos *et al*<sup>54</sup> concluiu que o tratamento com NB-UVB é eficaz nas crianças com MF em estadio inicial, principalmente na variante com manchas/placas hipopigmentadas.

Tabela 5 – Terapêuticas disponíveis para a micose fungóide.

<b>Estadio I</b>	<b>Primeira linha</b>	<b>Corticosteróides tópicos</b> UVB 311 nm PUVA oral <b>Quimioterapia tópica</b>
	<b>Segunda linha</b>	PUVA + retinóides Interferão alfa-2a
<b>Estadio II</b>	<b>Primeira linha</b>	= ao estadio I Radioterapia localizada Interferão alfa-2a
	<b>Segunda linha</b>	= ao estadio I Metotrexato Irradiação de corpo inteiro com feixe de elétrons (TSEB)
<b>Estadio III</b>	<b>Primeira linha</b>	Metotrexato Fotoquimioterapia extracorpórea
	<b>Segunda linha</b>	= ao estadio II TSEB Clorambucil + prednisolona Radioterapia ganglionar
<b>Estadio IV</b>	<b>Primeira linha</b>	= ao estadio II e III Quimioterapia Retinóide (Bexaroteno) Radioterapia ganglionar
	<b>Segunda linha</b>	Quimioterapia combinada Transplante de medula

## **5.5- Doenças esclerosantes da pele:**

### **5.5.1- Esclerodermia localizada – Morfeia**

A esclerodermia localizada é caracterizada pelo espessamento da pele por deposição de fibras de colagénio. A morfeia é a forma clínica mais comum. Apresenta-se clinicamente por uma ou mais placas de pele espessada, com variados graus de pigmentação. A existência de bordos cor violeta ou rosa revela que a lesão está ativa e em expansão. A esclerodermia localizada pode ser dividida em outros subtipos, de acordo com a forma ou profundidade das lesões, em morfeia generalizada, esclerodermia linear e esclerodermia “em golpe de sabre”.

A fototerapia e a fotoquimioterapia tornaram-se numa importante opção de tratamento para doentes com morfeia. Foram utilizados diferentes tipos de protocolos, incluindo fototerapia UVA1 (340-400 nm) e PUVA. Vários estudos foram realizados tendo em conta o efeito da radiação UVA1 na esclerodermia localizada. Os grupos estudados diferem em tamanho (máximo de 20 pacientes), na localização das placas, na dose de UVA1 (alta/média/baixa dose), no número de tratamentos, nos métodos de avaliação e no controlo intra-individual (placas não irradiadas).

Um estudo publicado em 2006 testou a eficácia de baixas doses de UVA1 (340-400nm), de doses médias de UVA1 e de UVB de banda estreita. Quando comparadas, as três terapêuticas revelaram melhorias nos escores cutâneos. A redução do escore no grupo submetido a doses médias de UVA1 foi significativamente maior que a do grupo submetido a NB-UVB. Não existiram diferenças entre os pacientes tratados com baixas doses de UVA1 e NB-UVB. Os autores concluíram que a fototerapia, como já tinha sido

mostrado em outros estudos não controlados, é uma terapia eficaz na esclerose localizada, com uma relação risco-benefício favorável, e que a fototerapia com UVA1 deve ser considerada uma das abordagens iniciais no tratamento da morfeia.<sup>55</sup>

Muitas vezes é possível parar o crescimento da lesão, suavizar a pele e diminuir o eritema.<sup>56</sup> São porém observadas, com frequência, manchas residuais pós-inflamatórias hiperpigmentadas. Geralmente, não se pode esperar que ocorra reversão das lesões escleróticas a pele normal. O objetivo da terapêutica é a regressão das lesões inflamatórias iniciais e o amolecimento das lesões escleróticas. Em relação à taxa de recorrência, existem poucos dados disponíveis.<sup>57</sup> O aparecimento de novas lesões em doentes tratados e podem ser necessários novos ciclos de tratamento.

### **5.5.2- Esclerodermia sistêmica**

A esclerodermia sistêmica (ES) pode afetar a pele, o sistema gastrointestinal, os pulmões e os rins. De acordo com o grau de envolvimento da pele, pode ser dividida em subtipos: esclerose sistêmica limitada (com espessamento cutâneo distal nos cotovelos e joelhos mas que pode envolver a face e pescoço) e esclerose sistêmica difusa (espessamento cutâneo no tronco e extremidades proximais além da face e extremidades distais).

Atualmente, a eficácia da fototerapia e fotoquimioterapia baseia-se em estudos não controlados e estudos de caso, incluindo apenas um número limitado de pacientes. A realização de estudos de controlo é difícil porque não existem métodos objetivos para avaliar a atividade da doença. Na esclerose sistêmica é comum ocorrer estabilização espontânea ou até mesmo melhoria, tornando ainda mais difícil calcular a eficácia de um

tratamento. Os estudos disponíveis sugerem um efeito benéfico da fototerapia UVA1 ou fotoquimioterapia no alívio dos sintomas, na maioria dos pacientes,<sup>58-60</sup> com exceção de um estudo que utilizou PUVA<sup>61</sup> (Tabela 6).

Revisões da literatura e estudos revelam concordância entre os autores em relação à eficácia da UVA1 no tratamento das lesões cutâneas da ES, mas ainda sem acordo sobre a dose ideal do regime terapêutico, e sua frequência.<sup>59, 62-64</sup> Kroft *et al* concluiu que a UVA1 é eficaz no tratamento de doenças cutâneas esclerodérmicas, conduzindo a um longo período de remissão e melhorias clínicas, mesmo em pacientes com um longo histórico de lesões cutâneas escleróticas.<sup>65</sup>

Tabela 6 – Fototerapia na esclerose sistêmica

Modalidade terapêutica	Número de pacientes	Dose (J/cm <sup>2</sup> )	Número de tratamentos	Resultados	Referência
<b>PUVA tópica</b>	3	5.2 (dose cumulativa média)	14-20	3/3 com melhoria na mobilidade articular e endurecimento da pele.	<sup>58</sup>
<b>PUVA banho</b>	12	98 (dose cumulativa) 0.5g 8-MOP/L	38	9/12 amolecimento marcado da pele e aumento da mobilidade dos dedos; 1/12 desaparecimento completo da esclerose; 2/12 sem melhorias.	<sup>59</sup>
<b>UVA1</b>	8	30	50	1/8 com alguma melhoria; 7/8 com redução da esclerose, amolecimento marcado da pele e melhoria na mobilidade dos dedos.	<sup>60</sup>
<b>PUVA oral</b>	4	70.5 (dose cumulativa média) 0.5 mg/kg 8-MOP	30	4/4 sem alteração na espessura da pele.	<sup>61</sup>

### 5.5.3- Líquen Escleroso

O líquen escleroso é uma dermatose inflamatória crônica benigna, pouco frequente, que afeta tanto a epiderme quanto a derme, descrita em 1887 por Hallopeau. Caracteriza-se por pápulas branco-nacaradas, que podem agrupar-se e assumir progressivamente aspeto apergaminhado na pele. Ocorre predominantemente na área anogenital, com lesões extragenitais em 15-20% dos pacientes.<sup>66</sup>

A fototerapia com UVA1 em dose baixa e fotoquimoterapia com banho PUVA têm sido utilizadas em alguns pacientes,<sup>67-69</sup> com resultados encorajadores (Tabela 7). Se as lesões não respondem aos corticoides, pode-se considerar a fototerapia e a fotoquimoterapia como uma alternativa viável no tratamento do líquen escleroso extragenital.

Tabela 7 – Fototerapia no líquen escleroso.

<b>Modalidade terapêutica</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Dose (J/cm2)</b>	<b>Número de tratamentos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referência</b>
<b>UVA1</b>	10	20	40	10/10 com amolecimento notável e repigmentação	<sup>67</sup>
<b>UVA1</b>	1	20	40	Desaparecimento completo das lesões	<sup>68</sup>
<b>PUVA banho</b>	1	31,7 (dose cumulativa média)	24	Desaparecimento completo das lesões	<sup>69</sup>

#### 5.5.4- Doença Enxerto contra Hospedeiro (DCEH) esclerodermóide

A DCEH crônica surge após transplantação alogênica de medula óssea. A fisiopatologia envolve uma reação imunológica entre os linfócitos T ativados do dador e os tecidos do hospedeiro. Por definição, ocorre 100 dias após o transplante e é precedido, na maioria dos casos, por DCEH aguda. Os órgãos afetados são a pele, o sistema gastrointestinal e o fígado. As manifestações mucocutâneas da DCEH crônica são iguais às do líquen plano e da esclerodermia. Tem sido utilizado UVA1<sup>70-72</sup> e PUVA<sup>73, 74</sup> para o tratamento de DCEH esclerodermóide. Foi observado um aumento da mobilidade articular e regressão da esclerose nos tratamentos com UVA1.<sup>70-72</sup> Os estudos encontram-se esquematizados na Tabela 8. As experiências publicadas são limitadas a poucos pacientes com qualquer das modalidades de fototerapia e por isso são necessários estudos maiores. Em suma, a fototerapia UVA1 e a fotoquimioterapia são opções terapêuticas úteis, principalmente quando a DCEH é limitada à pele. No caso de disponibilidade de radiação UVA1, esta deve ser preferida à radiação PUVA, por apresentar menos efeitos adversos.

Tabela 8 – Fototerapia na doença enxerto contra hospedeiro esclerodermóide.

Modalidade terapêutica	Número de pacientes	Dose (J/cm <sup>2</sup> )	Número de tratamentos	Resultados	Referência
UVA1	4 localizada 1 generalizada	50	15-33	¾ RC ¼ RP	70
UVA1	1	20	30	Melhoria da mobilidade articular e regressão da esclerose.	71
UVA1	5 1 criança	50 20	30	6/6 com melhoria da mobilidade articular e suavização das lesões escleróticas.	72
PUVA oral	1	0.5-7.0	37	Melhoria na mobilidade articular.	73
PUVA oral	2	1094 (dose cumulativa)	24	½ RC ½ RP	74

## **6- Controvérsias**

### **6.1- Dosagem**

Ao longo da pesquisa da literatura foi possível constatar que as dosagens utilizadas em fototerapia variam de estudo para estudo. Este achado revela uma falta de consenso entre os vários centros de fototerapia. Verifica-se uma ausência de estudos suficientes que comparem diferentes esquemas de dosagens para possibilitar a criação de protocolos internacionais com as menores doses possíveis para as melhores eficácias.

### **6.2- Regimes**

Outro aspeto importante é a diferença de regimes de fototerapia, principalmente entre estudos europeus e norte-americanos. Na Europa, são utilizados regimes com doses mais altas em cada sessão, mas com o total de sessões inferior aos regimes praticados nos Estados Unidos da América (EUA).<sup>16</sup> Ou seja, os regimes americanos utilizam doses mais baixas em cada sessão. Realizam, porém, mais sessões por semana, perfazendo um total de tratamentos maior para atingir as mesmas eficácias. Isto resulta, no entanto, em doses cumulativas mais elevadas que, por sua vez, se associam a riscos acrescidos (adiante mencionados).

### **6.3- Fototipos VI**

A grande maioria dos estudos aqui mencionados exclui pacientes com fototipos VI. Assim, para estes pacientes, são poucos os estudos que investigam os efeitos da radiação UV. Dado o facto de estes doentes apresentarem grandes concentrações de melanina na pele, crê-se que serão necessárias doses muito elevadas ou tratamentos muito prolongados para se observar a mesma eficácia do que nos de pele clara.<sup>75</sup> O prurido dos doentes insuficientes renais é eficazmente suprimido pela fototerapia BB-UVB e NB-UVB independentemente do fototipo. Segundo os autores de um estudo recente, as doses de NB-UVB administradas em doentes de pele escura com psoríase não necessitam ser eritematogénicas. Concluíram que doses sub-eritematogénicas têm a mesma eficácia e, como tal, não são necessárias doses muito elevadas para se obterem resultados positivos na psoríase, em doentes com pele escura.<sup>76</sup>

Em síntese, apesar dos doentes com fototipos VI apresentarem respostas ligeiramente diferentes, se comparados com os doentes de pele clara (podendo necessitar de mais sessões), a fototerapia não deve ser excluída do leque de terapias neste grupo de doentes.<sup>75</sup>

### **6.4- Efeitos secundários**

A curto prazo, os efeitos secundários da fototerapia UVB e PUVA são muito semelhantes e consistem em eritema (queimadura solar), xerodermia com prurido, edema e, ocasionalmente, bolhas fototóxicas; além disso, nota-se um aumento das recorrências de herpes simplex.

Todavia, a maior diferença está no tempo em que estes sintomas aparecem: enquanto o eritema induzido pela radiação UVB tem o pico antes das 24 horas, a reação máxima à radiação PUVA não é atingida antes das 72 horas. Um prurido generalizado ou sensação de formigueiro podem anunciar efeitos adversos fototóxicos e devem ser interpretados como sinais de aviso. Se forem afetadas grandes áreas da pele, podem surgir sintomas sistêmicos de fototoxicidade como febre e indisposição geral. É ainda possível aparecer dor ou parestesias na pele induzidas por PUVA, não relacionadas com queimaduras fototóxicas. Nestes casos, pode ser necessária a interrupção temporária ou definitiva do tratamento.

No que diz respeito aos psoralenos, estes podem induzir efeitos secundários sistêmicos na ausência de luz, principalmente náuseas e vômitos. Além disso, embora raramente, podem causar elevação das transaminases hepáticas, perturbação do sistema nervoso central (cefaleias, tonturas), broncoconstrição, febre medicamentosa e exantema.

Assumi-se como obrigatória a utilização de proteção ocular durante o tratamento para ambas as modalidades. A mesma terá de continuar até 8 horas, após o tratamento por PUVA. Na irradiação acidental de UVB no globo ocular poderá ocorrer fotoqueratite, enquanto a mais penetrante radiação UVA poderá provocar cataratas em crianças. Devido à maior permeabilidade das lentes oculares das crianças, tratamentos com PUVA devem ser evitados.<sup>77</sup>

A longo prazo, os efeitos secundários da fototerapia incluem o fotoenvelhecimento e a carcinogénese. A exposição a radiação UVB e PUVA em altas doses cumulativas conduz a alteração da pigmentação, xerose, perda de elasticidade, aparecimento de rugas e outros danos actínicos. Além do mais, a radiação PUVA pode induzir hipertricose e lentiginose por PUVA.<sup>78</sup>

Na verdade, a maior preocupação com a prolongação e repetição dos ciclos de fototerapia é a indução e o desenvolvimento de cancros da pele. A radiação UV é considerada o carcinogéneo mais importante na pele.

Em relação ao potencial carcinogénico da PUVA, Nataraj e colegas encontraram mutações p53 em 65% dos carcinomas espinho-celulares (CEC) induzidos por PUVA, o que corresponde a um padrão diferente das mutações dos CEC, na população geral.<sup>79</sup> Ambos os componentes da PUVA podem contribuir para a carcinogénese.

Em 1979, Stern e colegas<sup>80</sup> iniciaram um dos maiores estudos coorte com 1373 doentes tratados com PUVA. Passados 30 anos de estudo prospetivo Stern<sup>81</sup> observou que mais de um quarto dos pacientes desenvolveram CEC, principalmente em doentes que foram expostos a mais de 150 tratamentos com PUVA. Mais de metade daqueles, com 350 ou mais tratamentos, desenvolveu CEC e eram muitas vezes múltiplos (média de 4,2 por paciente). Contudo, o risco de contrair carcinoma basocelular é modesto se comparado com o CEC. Concluiu então que a longo termo, o principal efeito adverso da PUVA é um aumento, dose-dependente, do risco de desenvolver CEC.

Em contraste, o maior estudo europeu<sup>82</sup> acompanhou 1643 pacientes, durante 8 anos após o tratamento com PUVA. Observou que virtualmente todos os pacientes com tumores tinham uma história de exposição a outros carcinogéneos conhecidos. As evidências não permitiram atribuir o aumento do risco de CEC apenas à PUVA.

Posteriormente, outros estudos europeus obtiveram resultados semelhantes a Stern, embora com períodos de seguimento muito mais curtos.<sup>83</sup>

Podemos, assim, concluir que existe um aumento da incidência de CEC nos doentes tratados com PUVA. Este aumento está relacionado com o número de tratamentos e com a dose cumulativa, embora o risco relativo varie muito de estudo para

estudo. A maioria dos autores refere que em pacientes com 200 ou mais tratamentos com PUVA existe um risco aumentado de contrair CEC de 10 a 30 vezes em relação à população geral.<sup>84</sup>

É importante referir que os CEC induzidos por PUVA não são habitualmente biologicamente agressivos e são adequadamente tratados com excisão local.<sup>83</sup>

Só alguns casos de melanoma maligno foram observados em doentes com psoríase que receberam longos tratamentos com PUVA. Stern *et al*<sup>85</sup> realizou um estudo de seguimento de PUVA nos mesmos 1373 pacientes, já antes mencionados. Foram reportados 11 melanomas em 9 doentes. Concluiu que o risco aumenta 15 anos após o primeiro tratamento, particularmente nos doentes que fizeram mais de 250 exposições. Apenas quatro melanomas foram observados entre 1975 e 1990, e este número é igual à incidência da população geral (risco relativo, 1.1). Contudo, entre 1991 e 1996 foram detetados sete melanomas no mesmo coorte (risco relativo, 5.4). Este aumento de incidência é alarmante, especialmente se for considerado o longo período de latência deste tumor. Não é claro no entanto se os melanomas estão associados a uma certa dose cumulativa de UVA ou aos episódios de eritema fototóxico. Também não há registos informativos sobre outros fatores carcinogénicos a que pacientes possam ter sido expostos ou o tipo clínico de melanoma encontrado nesta coorte.<sup>85</sup> Um paciente com melanoma apresentava 3 tumores. Se este doente tivesse história familiar de melanoma ou síndrome do nevo displásico deveria ter sido excluído do estudo e assim não haveria um aumento significativo no risco de melanoma. Do mesmo modo, não foi encontrado aumento do risco de melanoma em outros estudos de larga escala.<sup>86, 87</sup>

O potencial carcinogénico da radiação UVB está bem evidenciado em diversos estudos *in vitro* devido à sua capacidade mutagénica e imunossupressora. A exposição intensa à radiação UVB aparenta ser um dos principais fatores de risco para o cancro da

pele, tanto em ratos como em humanos. Mas enquanto a radiação BB-UVB provoca cancro da pele naqueles animais, em humanos, um estudo retrospectivo de 25 anos em 280 pacientes tratados com BB-UVB não conseguiu demonstrar um aumento do risco de cancro nesta população.<sup>88</sup>

O papel da radiação NB-UVB na carcinogénese é ainda mais controverso. Alguns estudos em ratos demonstraram que os animais tratados com NB-UVB desenvolveram CEC mais precocemente do que os ratos tratados com BB-UVB, mas apenas se tratados continuamente com doses suberitmogénicas. Todavia, pacientes tratados com NB-UVB apresentam menor formação histológica de *sunburn cells* do que pacientes tratados com BB-UVB. Para além disso, a radiação NB-UVB é 5-10 vezes menos potente do que BB-UVB a induzir eritema, hiperplasia, edema e depleção de células de Langerhans.<sup>89</sup>

Hearn *et al*<sup>90</sup> estudou a incidência de cancro da pele em 3867 doentes tratados com NB-UVB, com um seguimento até 22 anos. Este grande estudo não encontrou nenhuma associação definitiva entre NB-UVB e cancro da pele. Foi detetado um ligeiro aumento de CEC entre os doentes que também realizaram tratamento com PUVA.

Lee, Koo e Berger<sup>91</sup> realizaram um artigo de revisão onde analisaram 11 estudos. Concluíram que nenhum dos estudos publicados demonstrou um aumento do risco de cancro da pele com fototerapia UVB. Por essa razão e com base nos dados disponíveis, mesmo para caucasianos com pele clara, não é possível estabelecer um número limite de tratamentos com UVB. A relação entre o potencial carcinogénico da NB-UVB e da BB-UVB permanece por descobrir, sendo recomentado, para qualquer dos regimes, que a região genital seja protegida durante os tratamentos. Assim, a relação do poder carcinogénico entre NB-UVB e BB-UVB permanece por descobrir.

É importante realçar que um paciente tratado com PUVA deve ser monitorizado para toda a vida. Em todo o caso, para reduzir o risco de cancro da pele, a dose cumulativa total de UVA deve ser a menor possível e a terapia de manutenção deve ser evitada.

## 7- Conclusão

De acordo com a informação recolhida, os doentes com psoríase vulgar têm indicação para fototerapia como tratamento de segunda linha ou de primeira linha, dependendo da gravidade e extensão da doença. Para a escolha da terapêutica devem ser consideradas as características da psoríase e do doente, assim como a opinião deste.

Para doentes com vitiligo generalizado (doença extensa), o tratamento com NB-UVB é o mais eficaz. É atingida uma repigmentação mais uniforme do que os doentes tratados com PUVA. Apesar disso, a localização das zonas de despigmentação assume um papel importante no resultado da fototerapia. As lesões localizadas nas extremidades apresentam uma resposta fraca à fototerapia.

Na dermatite atópica, a fototerapia é um tratamento de segunda linha, após a falência do tratamento com tópicos. Para estas patologias, as radiações NB-UVB e UVA1 surgem como terapêuticas seguras e eficazes. A escolha deve ter em conta as características das lesões e a disponibilidade do tratamento. Para crianças e grávidas a NB-UVB surge como a solução mais segura e igualmente eficaz.

Em doentes com micose fungóide em estadio inicial (estádios IA, IB e IIA), a fototerapia consiste numa forma de tratamento segura, eficaz e bem tolerada. O tratamento aumenta o tempo de remissão e atrasa as recaídas. Deve ser esperada uma melhor resposta inicial com a utilização de PUVA e um maior tempo de remissão, devido ao maior poder de penetração. Contudo, mais recentemente, têm sido obtidos resultados igualmente eficazes com a utilização de NB-UVB nos estádios iniciais de MF. Estes resultados adicionam uma opção terapêutica ao tratamento desta doença, sendo mais seguro nas crianças que, embora raramente, também são afetadas por esta patologia.

Os dados sobre a eficácia da fototerapia nas doenças cutâneas esclerosantes foram obtidos através de estudos com um pequeno número de doentes. A fototerapia constitui uma opção terapêutica recompensadora para estes pacientes. Destas patologias, a mais estudada é a morfeia. Podemos considerar a fototerapia com UVA1 como tratamento de primeira linha para esta doença. Para as outras doenças esclerosantes, os resultados são encorajadores mas necessitam de mais investigação.

A controvérsia gerada em torno da fototerapia vai desde a falta de consenso sobre as doses utilizadas em cada sessão, aos diferentes regimes praticados nos centros de fototerapia (principalmente Europa vs EUA) e à falta de investigação em doentes com fototipos elevados. Mas a grande controvérsia tem por base a falta de consenso quanto ao potencial carcinogénico isolado da fototerapia. Esse potencial é difícil de estudar com exatidão devido à etiologia multifatorial do cancro da pele e ao seu grande período de latência. A grande maioria dos doentes observados nos estudos sobre a matéria foram doentes com psoríase tratados previamente com fototerapia, PUVA ou UVB. A realidade é que estes doentes, ao longo das suas vidas, foram alvo de várias terapêuticas, elas próprias com risco de carcinogénese. Os maiores estudos sobre a carcinogénese acompanharam muitos doentes até a um período de aproximadamente 25 anos, mas não tiveram em consideração a exposição dos doentes a outros agentes cancerígenos, o risco inerente à localização geográfica e os diferentes fototipos. Ainda assim, a existência destas investigações serve para alertar a comunidade médica e permite-nos tecer algumas recomendações:

- 1- Deve ser evitada, sempre que possível, a fototerapia a doentes com história prévia de tratamentos com radiação ionizante, cancro da pele ou exposição a arsénio;

- 2- Os olhos e os genitais masculinos devem ser sempre protegidos durante os tratamentos com PUVA ou UVB;
- 3- As doses de PUVA devem ser reduzidas com a combinação de outros tratamentos e evitada a fototerapia de manutenção se possível;
- 4- A utilização de PUVA em pacientes jovens deve ser considerada, apenas se estritamente necessário;
- 5- Os pacientes devem ser monitorizados anualmente para a presença de carcinoma cutâneo, principalmente aqueles com doses cumulativas elevadas.

Em conclusão, a fototerapia é um tratamento muito eficaz, relativamente seguro e económico para o tratamento de várias dermatoses. Para explorar todo o potencial desta modalidade terapêutica são necessários dermatologistas com experiência na área, de modo a determinar as indicações para a fototerapia, decidir as doses individuais para cada paciente e reconhecer e avaliar os efeitos desejados e os indesejados da modalidade em uso.

## **8- Agradecimentos**

Ao Doutor Hugo Oliveira agradeço a disponibilidade, o conhecimento transmitido e a orientação dada na realização deste Artigo de Revisão.

À minha namorada, família e amigos agradeço o suporte dado ao longo de todo o percurso acadêmico, com especial ênfase a todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização deste artigo.

## **9- Lista de acrónimos**

UVB – Ultravioletas B

PUVA – Ultravioletas A + psoraleno

UVA1 – Ultravioletas A1

UV – Ultravioletas

NB-UVB – Ultravioletas B de banda estreita

BB-UVB – Ultravioletas B de banda larga

LCCT – Linfoma cutâneo de células T

UVA – Ultravioletas A

8-MOP – 8-metoxipsoraleno

DCEH – Doença enxerto contra hospedeiro

UVA2 – Ultravioletas A2

DEM – Dose eritematosa mínima

PASI – Psoriasis Area and Severity Index

BSA – Body Surface Area

DLQI – Índice Dermatológico de Qualidade de Vida

DA – Dermatite Atópica

SASSAD – Six Area Six Sign Atopic Dermatitis

MF – Micose Fungóide

RC – Resposta completa

RP – Resposta parcial

SR – Sem resposta

PUVB-NB – Ultravioletas B de banda estreita + psoraleno

TSEB - Irradiação de corpo inteiro com feixe de elétrons

ES – Esclerodermia sistêmica

EUA – Estados Unidos da América

CEC – Carcinoma espinho-celular

## 10- Referências bibliográficas

1. van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1988;119(1):11-9.
2. Yones SS, Palmer RA, Kuno Y, Hawk JL. Audit of the use of psoralen photochemotherapy (PUVA) and narrowband UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*. 2005;16(2):108-12.
3. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*. 2000;25(7):552-8.
4. 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 dermatology*. 2004;4(1):11.
5. Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013;31(4):438-54.
6. Diffey BL. Observed and predicted minimal erythema doses: a comparative study. *Photochemistry and photobiology*. 1994;60(4):380-2.
7. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):73-80.
8. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361(9364):1197-204.
9. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(1):16-7.

10. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(5 Pt 1):728-32.
11. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Archives of dermatology*. 2003;139(3):325-8.
12. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Archives of dermatology*. 2006;142(7):836-42.
13. Brazzelli V, Barbagallo T, Trevisan V, Muzio F, De Silvestri A, Borroni G. The duration of clinical remission of photochemotherapy and narrow-band UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis: a retrospective study. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2008;21(2):481-4.
14. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Archives of dermatological research*. 2012;304(2):87-113.
15. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Tastan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *The Journal of dermatology*. 2007;34(7):435-40.
16. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26 Suppl 3:1-10.

17. Richard EG, Honigsmann H. Phototherapy, psoriasis, and the age of biologics. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2014;30(1):3-7.
18. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta dermato-venereologica*. 2010;90(4):341-9.
19. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *International journal of dermatology*. 2012;51(10):1206-12.
20. Fawzy MM, Hegazy RA. Impact of vitiligo on the health-related quality of life of 104 adult patients, using Dermatology Life Quality Index and stress score: first Egyptian report. *European journal of dermatology : EJD*. 2013;23(5):733-4.
21. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy--evidence-based analysis of the literature. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007;5(6):467-75.
22. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(5):638-42.
23. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Archives of dermatology*. 1997;133(12):1525-8.
24. 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. *International journal of dermatology*. 2005;44(9):736-42.

25. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Archives of dermatology*. 2007;143(5):578-84.
26. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *The Australasian journal of dermatology*. 2014.
27. Meredith F, Abbott R. Vitiligo: an evidence-based update. Report of the 13th Evidence Based Update Meeting, 23 May 2013, Loughborough, U.K. *The British journal of dermatology*. 2014;170(3):565-70.
28. Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: a societal perspective. *PharmacoEconomics*. 2003;21(2):105-13.
29. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clinical and experimental dermatology*. 2007;32(1):28-33.
30. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2007;23(4):106-12.
31. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2008;24(1):19-23.
32. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Annals of dermatology*. 2012;24(3):253-60.
33. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):327-49.

34. Darne S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *The British journal of dermatology*. 2014;170(1):150-6.
35. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 1999;4(1):70-2.
36. Grundmann SA, Beissert S. Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis. *Journal of allergy*. 2012;2012:121797. [Internet] [21 Março 2015] Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/121797/>
37. 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. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2005;21(2):93-6.
38. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3):395-404.
39. Ingber A. Atopic eruption of pregnancy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(8):984; author reply 5.
40. Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstetrical & gynecological survey*. 2011;66(10):654-63.
41. Babalola O, Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatologic therapy*. 2013;26(4):293-301.
42. Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Archives of dermatology*. 2012;148(1):132-3.

43. Duvic M, Cather JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic clinics*. 2000;18(1):147-56.
44. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(2):191-7.
45. Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Seminars in oncology*. 1999;26(3):276-89.
46. Koh MJ, Chong WS. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clinical and experimental dermatology*. 2014;39(4):474-8.
47. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Archives of dermatology*. 2000;136(4):504-10.
48. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Archives of dermatology*. 2003;139(7):857-66.
49. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
50. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer*. 1976;38(2):683-9.
51. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(6):716-21.
52. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Leheta T, et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment

of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2005;21(6):281-6.

53. Hernandez Z, Penate Y, Hernandez-Machin B, Perez-Mendez L, Suarez-Hernandez J, Hernandez J, et al. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *International journal of dermatology*. 2014;53(11):1417-22.

54. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur R, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1117-26.

55. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3):440-7.

56. Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *The British journal of dermatology*. 2010;162(2):445-7.

57. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2005;21(3):157-65.

58. Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *The Journal of dermatology*. 1996;23(7):455-9.

59. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(4):670-4.

60. von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Archives of dermatology*. 2000;136(2):275-6.
61. Hofer A, Soyer HP. Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Archives of dermatology*. 1999;135(5):603-4.
62. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):231-42; quiz 43-4.
63. Suh KS, Kang JS, Baek JW, Kim TK, Lee JW, Jeon YS, et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Annals of dermatology*. 2010;22(1):1-8.
64. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(6):1017-30.
65. Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *The British journal of dermatology*. 2009;160(5):1075-82.
66. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(6):935-7.
67. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(2):251-5.

68. Kreuter A, Jansen T, Stucker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P, et al. Low-dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(1):30-2.
69. von Kobyletzki G, Freitag M, Hoffmann K, Altmeyer P, Kerscher M. [Balneophotochemotherapy with 8-methoxypsoralen in lichen sclerosis et atrophicus]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1997;48(7):488-91.
70. Calzavara Pinton P, Porta F, Izzi T, Venturini M, Capezzer R, Zane C, et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2003;88(10):1169-75.
71. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlober P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1 Pt 1):134-6.
72. Stander H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(5):799-800.
73. Eppinger T, Ehninger G, Steinert M, Niethammer D, Dopfer R. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990;50(5):807-11.
74. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, Farmer E, Morison WL, Corio R, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone marrow transplantation*. 1996;17(6):1061-7.
75. Syed ZU, Hamzavi IH. Role of phototherapy in patients with skin of color. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2011;30(4):184-9.

76. Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2008;24(5):256-9.
77. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1994;186:164-5.
78. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Archives of dermatology*. 1998;134(5):595-8.
79. Nataraj AJ, Wolf P, Cerroni L, Ananthaswamy HN. p53 mutation in squamous cell carcinomas from psoriasis patients treated with psoralen + UVA (PUVA). *The Journal of investigative dermatology*. 1997;109(2):238-43.
80. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *The New England journal of medicine*. 1979;300(15):809-13.
81. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(4):553-62.
82. Henseler T, Christophers E, Honigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;16(1 Pt 1):108-16.
83. Studniberg HM, Weller P. PUVA, UVB, psoriasis, and nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(6):1013-22.
84. Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *The Journal of dermatological treatment*. 2001;12(2):101-5.

85. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *The New England journal of medicine*. 1997;336(15):1041-5.
86. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *The British journal of dermatology*. 1999;141(1):108-12.
87. McKenna KE, Patterson CC, Handley J, McGinn S, Allen G. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1996;134(4):639-42.
88. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Archives of dermatology*. 1981;117(8):465-8.
89. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Rocken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta dermato-venereologica*. 2004;84(5):370-4.
90. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *The British journal of dermatology*. 2008;159(4):931-5.
91. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *International journal of dermatology*. 2005;44(5):355-60.