



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**

[MARIA LEONOR SIMÕES ROCHA]

***[EFEITOS ADVERSOS DA FOTOTERAPIA NA
PSORÍASE]***

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
[DR. HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA]
[DR. RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA]**

[FEVEREIRO 2013]

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e Métodos.....	11
Efeitos Adversos Agudos.....	12
Eritema e queimaduras.....	12
Prurido.....	13
Dor.....	13
Vesículas e Pseudoporfiria.....	14
Alterações da Pigmentação.....	14
Dermatite Actínica Crónica.....	15
Demodicose.....	16
Efeitos Gastrointestinais.....	16
Cefaleias e Vertigens.....	17
Penfigóide Bolhoso.....	17
Infecções.....	18
Exantema Maculopapuloso.....	19
Reacções Alérgicas.....	19
Interações Medicamentosas.....	20
Alterações Hepáticas.....	20
Outros.....	21

Efeitos Adversos Crônicos.....	22
Envelhecimento Cutâneo.....	22
Queratoses induzidas pela PUVA.....	22
Poiquilodermia induzida pela PUVA.....	23
Lêntigos induzidos pela PUVA.....	23
Efeitos imunológicos.....	23
Efeitos oculares.....	24
Carcinogênese.....	25
A) Carcinoma Espinhocelular.....	25
B) Carcinoma Basocelular.....	30
C) Melanoma.....	31
Conclusão.....	33
Agradecimentos.....	39
Bibliografia.....	40

Abreviaturas

UV	ultravioleta
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
PUVA	psoraleno mais UVA
ADN	ácido desoxirribonucleico
5-MOP	5-metoxipsoraleno
8-MOP	8 -metoxipsoraleno
VPH	vírus do papiloma humano
EUA	Estados Unidos da América
CCNM	cancro cutâneo não melanoma
CEC	carcinoma espinhocelular
CBC	carcinoma basocelular

Resumo

A fototerapia é uma terapêutica muito utilizada nos doentes com psoríase. Assim, apresenta efeitos adversos variados, alguns dos quais possuem consequências graves, como as queimaduras e o cancro de pele. Apesar de ser usada há mais de 4 décadas não existe ainda um consenso relativamente à magnitude e incidência dos seus riscos, bem como o impacto na saúde dos doentes. Com este artigo pretende-se clarificar estes aspectos, através de uma revisão bibliográfica da literatura desde 1992 até 2012.

Os resultados indicam que a terapêutica com PUVA oral é potencialmente mais perigosa que a com UVB de banda estreita. Por um lado, existem efeitos adversos agudos associados exclusivamente ao PUVA, como efeitos gastrointestinais (sobretudo náuseas e vômitos), prurido, exantema maculopapuloso, dor, penfigóide bolhoso, reacções alérgicas, interacções medicamentosas e alterações hepáticas. Por outro lado, outros efeitos adversos são mais prevalentes com esta terapêutica, como a infecção pelo vírus do papiloma humano, as cefaleias e vertigens, a demodicose e a pseudoporfiria. No entanto, a utilização de UVB de banda estreita não é isenta de riscos, podendo também provocar alguns efeitos adversos nomeadamente eritema e queimaduras potencialmente graves.

Relativamente aos efeitos adversos crónicos, existem efeitos comuns a ambas as modalidades terapêuticas, como o envelhecimento cutâneo e alterações imunológicas prolongadas. O tratamento com PUVA possui efeitos que lhe são exclusivos, como as queratoses, poiquilodermia e lentiginose. Quanto à carcinogénese, verificam-se diferenças significativas entre a utilização de PUVA e UVB de banda estreita e também entre os estudos europeus e americanos. A nível do carcinoma espinhocelular, é unânime a sua relação dose-dependente e persistência ao longo do

tempo com o tratamento com PUVA. A sua relação com o UVB de banda larga não é tão linear, tendo sido apenas registada nos estudos americanos. A nível do UVB de banda estreita ainda não se registou qualquer aumento de incidência de CEC. Quanto ao carcinoma basocelular, a terapêutica com PUVA aumenta o seu risco, embora de modo menos evidente que no carcinoma espinhocelular. O uso de UVB de banda estreita e de banda larga só foi implicado no desenvolvimento deste carcinoma em alguns estudos. O melanoma é a neoplasia maligna mais raramente associada à fototerapia, tendo apenas sido registado um aumento da sua incidência a nível do “PUVA Follow-Up Study”, norte-americano. Não se observou até hoje relação entre a utilização de UVB de banda estreita e o desenvolvimento de melanoma.

Palavras-chave: psoríase, efeitos adversos, PUVA, UVB, carcinoma espinhocelular, carcinoma basocelular, melanoma.

Abstract

Phototherapy is a widely used therapeutic for psoriatic patients. Thus, it has multiple side effects, some of which have serious consequences, like burns and skin cancer. Despite being used for more than four decades, there is not yet a consensus regarding the magnitude and incidence of its risks, as well as the impact on the health of the patients. This article aims to clarify these aspects, through a bibliographic revision of the literature since 1992 until 2012.

The results indicate that phototherapy with oral PUVA is potentially more dangerous than with narrowband UVB. On one hand, there are acute side effects associated exclusively with PUVA, such as gastrointestinal effects (mostly nausea and vomiting), pruritus, maculopapular rash, pain, bullous pemphigoid, allergic reactions, drug interactions and hepatotoxicity. On the other hand, other side effects are more prevalent with this therapy, like infection by human papiloma virus, headaches and vertigo, demodicidosis and pseudoporphyria. However, the use of UVB narrowband phototherapy is not risk free. It also has some side effects like erythema and burns potentially serious.

Considering the chronic side effects, some of them are common to both therapeutic modalities, like cutaneous ageing and prolonged immunological effects. The treatment with PUVA has some exclusive effects like keratoses, mottling and lentigines. About carcinogenesis, there are significant differences between PUVA and narrowband UVB phototherapy and also between American and European studies. It is unanimous that squamous cell carcinoma has a dose-dependent and persistent in time relationship with PUVA therapy. Its relation with broadband UVB phototherapy is not so evident, being registred only in the American studies. It hasn't been yet noticed an increase of squamous cell carcinoma with narrowband UVB therapy. PUVA

therapy increases the risk of developing basocelular carcinoma but not so evidently as with squamous cell carcinoma. The development of basocelular carcinoma was related to narrowband and broadband UVB phototherapy only in some studies. Melanoma is the skin cancer less associated with phototherapy. Only the “PUVA Follow-Up Study” showed an increased incidence of melanoma with PUVA therapy. Until today, no study demonstrated a relation between narrowband UVB phototherapy and the development of melanoma.

Key words: psoriasis, side effects, PUVA, UVB, squamous cell carcinoma, basocelular carcinoma, melanoma.

Introdução

A psoríase é uma dermatose inflamatória crónica com potencial de envolvimento multissistémico. A sua incidência mundial é de aproximadamente 2%, tratando-se por isso de uma doença bastante comum. A idade média de início situa-se nos 33 anos, embora possa afectar indivíduos de qualquer idade.

Apresenta várias formas clínicas, destacando-se a psoríase em placas como a mais comum. Esta caracteriza-se por lesões cutâneas distribuídas simétrica e preferencialmente por zonas como joelhos, cotovelos, couro cabeludo, região retro-auricular ou lombo-sagrada. As lesões típicas são placas eritemato-descamativas, bem delimitadas, por vezes pruriginosas, de tamanho variável e cobertas por escamas de aspecto prateado.¹

O tratamento da psoríase tem como objectivos alterar a evolução natural da doença e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos afectados. Para tal, existem diversas modalidades terapêuticas disponíveis, as quais se dividem genericamente em três categorias: tratamentos tópicos, sistémicos e fototerapia.

Este trabalho incidirá sobre a fototerapia, a qual está indicada em doentes com lesões extensas, nas quais a terapêutica tópica se revela insuficiente ou em doentes previamente submetidos a outros tratamentos que não se mostraram eficazes. A fototerapia utiliza dois tipos de radiação ultravioleta (UV): A e B.

A radiação UVA utiliza-se em conjunto com psoralenos, fármacos fotossensibilizantes, tendo esta terapêutica o nome de PUVA (psoraleno mais UVA). Os psoralenos ligam-se a diversas moléculas, nomeadamente o ADN. Após a irradiação com UVA, irá haver uma activação destas ligações, com a formação de aductos. Deste modo, a síntese de ADN é inibida e, como tal, também a replicação celular, sendo assim impedida a hiperproliferação dos queratinócitos característica da psoríase. Ocorre também um efeito imunossupressor e a produção de espécies reactivas de oxigénio que interferem com os processos celulares.²

O tratamento com PUVA pode ser realizado por via tópica, quer pela aplicação directa quer mais frequentemente pela imersão (banho) numa solução aquosa do fotossensibilizante (psoraleno), ou por via oral através da sua ingestão seguida de exposição a UVA. A última opção é a mais utilizada, estando disponíveis duas formas orais de psoralenos: 5-metoxipsoraleno (5-MOP) e 8-metoxipsoraleno (8-MOP).

Em cada esquema terapêutico, o doente geralmente realiza 3 sessões por semana, em que a dose inicial é calculada com base no fototipo de pele ou tendo em conta a dose fototóxica mínima previamente determinada, correspondendo a 50 a 70% do seu valor.³

A radiação UVB utilizada subdivide-se em UVB de banda estreita e de banda larga, consoante a amplitude dos comprimentos de onda emitidos. A radiação UVB de banda larga foi desenvolvida em primeiro lugar e actualmente caiu em desuso devido aos seus efeitos adversos. Deste modo, a radiação UVB de banda estreita veio tomar o seu lugar por demonstrar uma maior eficácia terapêutica e menor frequência de efeitos adversos. O seu mecanismo de acção baseia-se nas alterações a nível do ADN causadas directamente pelo UVB, como a formação de dímeros de pirimidina. Tal interfere com o ciclo celular e impede a replicação celular, evitando a

hiperproliferação dos queratinócitos. Esta terapêutica tem também um efeito apoptótico e imunossupressor.

O esquema terapêutico prevê 3 a 5 sessões semanais, em que a dose inicial é calculada de acordo com o fototipo ou consiste em 70% da dose eritematogénica mínima. Nas restantes sessões, o incremento da dose tem em conta o grau de eritema que o doente apresenta.⁴

Como qualquer terapêutica, a fototerapia não é isenta de efeitos adversos. Estes podem dividir-se em efeitos agudos, mais frequentes e geralmente sem muita gravidade, e efeitos crónicos, menos comuns e com consequências mais sérias, sendo o cancro de pele o mais preocupante.

Com este trabalho pretende-se efectuar uma revisão bibliográfica sobre os principais efeitos adversos da fototerapia, pesando os riscos e benefícios da sua utilização, de modo a avaliar a sua segurança e viabilidade, enquanto terapêutica largamente utilizada nos doentes com psoríase.

Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foram efectuadas várias pesquisas na base de dados *PubMed* com os termos “PUVA” , “narrowband UVB”, “broadband UVB”, “psoriasis”, “adverse effects”, “melanoma”, “basal cell carcinoma” e “squamous cell carcinoma” em combinação. Foram incluídos artigos de língua inglesa, portuguesa e espanhola desde o ano de 1992 até 2012, os quais foram obtidos através do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Efeitos Adversos Agudos

De um modo geral, os efeitos adversos são raros. Num estudo efectuado recentemente verificou-se que os efeitos adversos agudos ocorrem em 0,6% dos pacientes tratados com UVB de banda estreita, 1,3% dos submetidos a terapêutica oral com PUVA e 1,3% dos tratados com banho-PUVA.⁵

Eritema e queimaduras

Trata-se do efeito adverso precoce mais comum da fototerapia, variando a sua incidência entre 10 e 94%, de acordo com o tratamento instituído.⁵ Tanto a PUVA como a UVB são eritemogénicas, embora em graus diferentes. A ocorrência de eritema induzido pela PUVA comumente aparece após 24 horas sendo máximo entre as 48 e 96 horas. A utilização de UVB causa eritema mais precocemente (4 a 6 horas depois) sendo o seu máximo entre as 24 e 36 horas.⁶ Geralmente, a ocorrência de eritema é mais frequente nos doentes tratados com UVB de banda estreita mas o uso de PUVA causa eritema de gravidade superior e mais persistente.⁴ Este facto leva a uma incidência superior de adiamento terapêutico, visto que o grau de eritema que o doente apresenta determina a selecção da dose a aplicar numa próxima sessão.⁴

As queimaduras causadas pela fototerapia constituem um efeito adverso grave e prevenível, podendo ocorrer tanto com UVB como com PUVA. As causas incluem dose excessiva de psoralenos ou UV, erros na avaliação do tipo de pele, erros de programação do tratamento (escolha do tipo de UV ou dose) ou falha técnica das cabines de tratamento. No estudo efectuado por Tilkorn *et al.*, cujos doentes foram submetidos a PUVA, todos os que sofreram queimaduras

foram classificadas como de segundo grau e todas foram causadas por erros na programação do tratamento (dose e modalidade). Estes autores consideraram que, tendo em conta a elevada frequência de tratamentos com PUVA, a incidência de queimaduras induzidas pela PUVA é baixa. Durante a primeira sessão, deve haver o cuidado de calcular a dose administrada com base na dose eritemogénica mínima, evitando quer um eritema doloroso ou queimaduras, quer um subtratamento.⁷ Comparando UVB de banda larga com UVB de banda estreita, o primeiro tem uma maior incidência de eritema e queimaduras, para os mesmos regimes terapêuticos.⁶

Prurido

Este efeito adverso foi descrito tanto para a terapêutica com PUVA como UVB. Relativamente à PUVA, a incidência de prurido é 2 a 6 vezes superior com a utilização de 8-MOP do que com 5-MOP. Com a utilização de 5-MOP na forma de banho não se observou a ocorrência de prurido.³ Este efeito é dose-dependente e a desidratação da pele constitui a sua principal causa. Como tal, está indicado o uso de emolientes e, em alguns casos, anti-histamínicos.

No que diz respeito à UVB, o prurido é bastante raro, de tal forma que a UVB de banda estreita constitui uma excelente terapia para o prurido.⁶

Dor

O desenvolvimento de dor intensa, tipo queimadura e intermitente sob a pele, 4 a 8 semanas após o início da terapêutica com PUVA, é um efeito adverso algumas vezes descrito, embora raro.

Foram também descritas, como variantes, uma hiperalgesia localizada a um dermatomo e uma hiperalgesia mais difusa. O tratamento com PUVA tem que ser interrompido pois a dor continuaria a agravar-se. Geralmente ela resolve espontaneamente após algumas semanas, embora a terapêutica seja difícil. Foram utilizadas anestesia local e fenitoína com sucesso.⁶

Vesículas e Pseudoporfiria

Este efeito secundário deriva também da fototoxicidade causada pela radiação UV, tanto com a utilização de UVB como PUVA.⁸ Relativamente à terapêutica com UVB de banda estreita, foram descritos raros casos de doentes com bolhas e vesículas nos locais das lesões psoriáticas durante o tratamento. Uma explicação para este facto pode residir numa rápida diminuição da acantose e descamação, que superam os mecanismos protectores de pigmentação e aumento da espessura do estrato córneo.^{4,9}

A pseudoporfiria está mais relacionada com a exposição a UVA mas também foi descrito um caso associado com a terapêutica com UVB de banda estreita. Nesta doente, a causa poderá ter sido as pequenas quantidades de UVA emitidas pela fototerapia com UVB.¹⁰

Alterações da pigmentação

A terapêutica com PUVA causa ocasionalmente hipo ou hiperpigmentação e raramente acromia.¹¹

Relativamente à UVB de banda estreita, verificou-se que a hiperpigmentação causada pela sua utilização aumenta gradualmente durante o tratamento e a recuperação da tez anterior demora algum tempo, levando pelo menos 10 semanas.¹²

Alguns casos de hipopigmentação na área de lesões psoriáticas ocorreram após tratamento com UVB de banda estreita. Em 3 casos foram descritas manchas acrómicas, num dos quais, através de documentação histológica, verificou-se ausência de melanócitos na camada basal. Neste último caso, a falta de pigmentação persistiu durante 5 meses, apesar de terapêutica para presumível vitiligo com corticóides tópicos e calcipotriol.¹¹ O mecanismo que provocou esta despigmentação permanece desconhecido.

Dermatite Actínica Crónica

Fuji *et al.* descreveram casos de doentes submetidos a terapêutica com PUVA e UVB de banda larga que desenvolveram lesões típicas de dermatite actínica crónica.¹³ Asawanonda relatou o caso de um doente que manifestou as mesmas lesões com UVB de banda estreita, sendo aparentemente o primeiro episódio do género. Este doente possuía psoríase em placas e, após 8 sessões de UVB de banda estreita, com uma dose cumulativa de 1790 mJ/cm², desenvolveu lesões eczematiformes nas regiões expostas. A fototerapia foi interrompida e duas semanas depois, as lesões estenderam-se à face e nuca e o quadro clínico progrediu para uma dermatite actínica crónica, com fotossensibilidade documentada por fototestes e justificando a terapêutica com imunossuppressores.

A patogénese ainda está por esclarecer mas a dermatite actínica crónica induzida por fototerapia tem melhor prognóstico que a de causa idiopática.¹⁴

Demodicose

A demodicose é uma infecção causada por *Demodex folliculorum*, a qual foi observada algumas vezes relacionada com a fototerapia. Na sua origem parecem estar a hiperplasia das glândulas sebáceas e, sobretudo, o efeito imunossupressor causados pela radiação UV.¹⁵

Kulac et al. verificaram que a incidência de demodicose é significativamente mais elevada nos doentes tratados com fototerapia do que nos não tratados. Apuraram também que existem diferenças significativas entre os pacientes consoante a modalidade terapêutica a que foram submetidos, sendo que a incidência de demodicose é superior naqueles tratados com PUVA. A maior densidade de *D. folliculorum* foi registada na face, na região malar.¹⁶

Efeitos Gastrointestinais

Efeitos adversos gastrointestinais são comuns com a terapêutica com PUVA oral pois estão relacionados com a ingestão de psoralenos. A incidência de náuseas e vômitos com 8-MOP é 2 a 11 vezes superior que a verificada para 5-MOP. Este efeito adverso pode ser ultrapassado recorrendo a formulações em xarope, e em casos refractários, utilizando banho-PUVA, modalidade com a qual este efeito não está descrito Num estudo foi também observado a ocorrência de diarreia e obstipação após a ingestão de psoralenos.³

Cefaleias e vertigens

Estes efeitos adversos foram registados em alguns estudos associados à terapêutica com PUVA, mais concretamente, à ingestão de psoralenos.

Quanto à sua associação com o uso de UVB de banda estreita, verificou-se raramente a ocorrência de vertigens e cefaleias sendo, ainda assim, mais comum nos doentes submetidos à terapêutica com PUVA.³

Penfigóide Bolhoso

Esta doença bolhosa auto-imune foi observada, com pouca frequência, em doentes com psoríase tratados com PUVA. O penfigóide bolhoso induzido pela UVA é auto-limitado e de gravidade moderada.¹⁷

Várias explicações foram propostas para este fenómeno. Uma delas sugere que a radiação UV poderia exacerbar um penfigóide bolhoso prévio porque se verificou que, nos doentes com uma história prévia desta patologia, as lesões surgem mais precocemente que naqueles sem história da doença.^{17,18} Outra explicação sugere que a radiação UV alteraria a antigenicidade da membrana basal, causando uma resposta imune mediada por anticorpos com reacção cruzada a proteínas nativas, como as do penfigóide bolhoso.¹⁹ Uma terceira explicação centra-se na possibilidade de alteração da reactividade imunológica dos linfócitos *T-helpers* e T-supressores, permitindo o desenvolvimento de anticorpos contra proteínas nativas. Sabe-se também que a radiação UV altera o número e função das células de Langerhans cutâneas, o que ajudaria a aumentar a predisposição para o aparecimento de um quadro auto-imune.¹⁸ Por outro lado, a própria psoríase

pode predispor os doentes para desenvolverem este tipo de patologias pois conduz a alterações estruturais da membrana basal, que favorecem a exposição ou alteração de antigénios deste local.²⁰

Infecções

Tal como a luz solar potencia o desenvolvimento de lesões por Herpes Simplex em indivíduos susceptíveis, verificou-se também uma incidência aumentada de episódios herpéticos, tanto com PUVA⁶ como com UVB de banda estreita.⁴ A aplicação de protector solar e outras medidas preventivas nas áreas susceptíveis deve ser utilizada nos doentes com maior propensão para recaídas.

Uma elevada incidência de vírus do papiloma humano (VPH) foi registada ao nível da pele de doentes com psoríase tratados com PUVA e UVB de banda estreita. No estudo efectuado por Salem *et. al.* registou-se uma diferença significativa entre os grupos de doentes submetidos a UVB de banda estreita e a PUVA, tendo o último uma maior frequência de casos de infecção por VPH. Esta discrepância indica que a PUVA tem um efeito imunossupressor superior ao da UVB de banda estreita. Por outro lado, excluiu-se a hipótese de que a psoríase *per se* tornaria a pele mais permissiva à infecção por VPH porque se verificou uma diferença significativa entre os doentes com psoríase submetidos a fototerapia e os doentes sem tratamento. Em resumo, será a acção imunossupressora da fototerapia que conduz a uma maior frequência de infecção por VPH.²¹

Exantema maculopapuloso

Verificou-se que 8% dos doentes, durante o tratamento inicial com 5-MOP, desenvolveram um exantema maculopapuloso assintomático e aparentemente sem gravidade, que se manteve apesar dos tratamentos.⁶

Reacções alérgicas

A ocorrência de reacções alérgicas é muito rara e apenas se verificou com psoralenos. Foram já observados broncoconstrição, asma, febre, sintomas gripais (cefaleias, mialgias, fadiga), urticária e anafilaxia tanto com 5-MOP como com 8-MOP.

Relativamente à febre, broncoconstrição e sintomas gripais, esta sintomatologia geralmente aparece em adultos entre 54 e 62 anos e desaparece com a interrupção da terapêutica com PUVA. Em pacientes anteriormente sem patologia respiratória, os sinais e sintomas geralmente começam entre a 2^a e a 7^a sessões, enquanto que em indivíduos asmáticos o seu início é mais tardio, geralmente entre a 15^a e 18^a sessões. O tempo de latência entre a administração oral de psoralenos e o início dos sintomas é curto e varia entre minutos a 24 horas. O prognóstico é bom, com uma evolução auto-limitada e uma resolução completa e espontânea entre 2 a 48 horas.²²

Interacções medicamentosas

Este efeito adverso apenas se verifica com os psoralenos que, devido ao seu efeito fotossensibilizante, poderiam ter um efeito aditivo com outros fármacos também fotossensibilizantes, como as fenotiazinas, fluoroquinolonas ou amiodarona. No entanto, na prática, como a capacidade fotossensibilizante dos psoralenos é tão grande, o efeito adicional de outros fármacos é irrelevante, representando apenas um risco teórico.

Algumas plantas, como figos e aipos, contêm fontes adicionais de psoralenos. Deste modo, os doentes devem evitar o contacto com estes pelo menos 2 horas antes do tratamento. Está ainda contra-indicado o uso de psoralenos em doentes com terapêutica anticoagulante.⁶

Alterações hepáticas

Os efeitos adversos a nível hepático apenas se verificaram com a utilização de psoralenos e, portanto, PUVA. Estes fármacos são metabolizados no fígado e, embora raramente, podem causar elevação transitória das transaminases séricas. Estes valores geralmente regressam ao normal entre 4 a 10 semanas após a interrupção do tratamento.³ A vigilância regular dos parâmetros hepáticos não está indicada a menos que o doente esteja a fazer concomitantemente terapêutica potencialmente hepatotóxica, como metotrexato.⁶

Outros

Muito raramente, o tratamento com PUVA pode causar pigmentação transitória das unhas, foto-onicólise, hemorragias subungueais, hipertricose facial, erupções liquenóides, pênfigo foliáceo e milia. Ansiedade, insônia e depressão foram também relatados.⁶

Com a utilização de UVB de banda estreita foram descritos alguns casos de conjuntivite e queratite,⁴ bem como pênfigo herpetiforme²³ e um caso de pênfigo foliáceo.²⁴

Relativamente ao tratamento com PUVA durante a gravidez e amamentação, embora não haja nenhuma evidência clínica que mostre um efeito teratogénico, geralmente aconselha-se a interrupção da terapêutica nestas situações. Quanto à UVB de banda estreita, não existem restrições à sua utilização.⁶

Efeitos Adversos Crónicos

Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é o resultado de danos cumulativos no ADN, causados pela fototerapia tanto a nível da epiderme como da derme. Clinicamente apresenta-se por rugas, desidratação e aumento da espessura da pele, telangiectasias, sardas, perda de vitalidade e comedões.⁶ Histologicamente verificam-se activação dos melanócitos e elastose dérmica por degeneração do colagénio e fibras elásticas, efeitos análogos aos verificados na dermatoheliose.⁸

Queratoses induzidas pela PUVA

As queratoses induzidas pela PUVA são caracterizadas por uma pápula elevada com uma base ampla e um topo hiperqueratótico. As lesões têm uma aparência verrucosa e tamanho que varia desde vários milímetros a 1 centímetro. Localizam-se primariamente em locais não expostos habitualmente à luz solar, isto é, tronco e membros. Alguns factores de risco para o desenvolvimento destas lesões são envelhecimento, sexo masculino e uma dose cumulativa elevada de UVA. A presença de queratoses induzidas pela PUVA está associada ao aumento do risco de cancro cutâneo não melanoma (CCNM). No entanto, a maioria das queratoses foram detectadas após o diagnóstico do cancro de pele e, portanto, não existe ainda nenhuma evidência conclusiva de que estas lesões sejam pré-malignas.⁶

Poiquilodermia induzida pela PUVA

Esta foi observada numa minoria de doentes e está maioritariamente restrita a áreas com sobredosagem de UVA. Combina aspectos de hipo e hiperpigmentação juntamente com atrofia.⁶

Lêntigos induzidos pela PUVA

Este efeito adverso pode ocorrer muito rapidamente durante a terapêutica e está presente em 37 a 53% dos doentes.⁶ É mais frequente em doentes com uma elevada dose cumulativa de UVA.²⁵ Estes lêntigos são histologicamente diferentes daqueles causados pela luz solar pois apresentam melanócitos grandes e atípicos. Não está provado se existe uma associação entre os lêntigos provocados pela PUVA e idade mais avançada ou um certo tipo de pele.⁶

Efeitos imunológicos

A terapêutica com PUVA tem um efeito supressor a nível do número e função dos linfócitos T²⁶ mas também dos macrófagos, monócitos, células polimorfonucleares e células de Langerhans.⁸ Apresenta ainda um efeito atenuador nas reacções de hipersensibilidade tardia. A reversibilidade e importância clínica destas alterações é ainda desconhecida.⁶ Um estudo comparou a função imunológica entre 10 doentes com psoríase que receberam mais de 200 sessões de PUVA durante 2 a 6 anos e doentes com psoríase sem tratamento. Verificou-se que todos os doentes sujeitos a tratamento tiveram pelo menos uma manifestação de resposta imune subóptima, sugerindo uma imunossupressão sistémica prolongada.⁸

Efeitos oculares

A radiação UVA atinge a córnea e o humor aquoso enquanto que 8-MOP, após administração oral, atinge o cristalino. O risco de indução de cataratas pela fotoquimioterapia oral torna obrigatório o uso de protecções oculares durante as sessões de tratamento e até 8 horas depois da ingestão de psoralenos.²⁷ Apesar de um poder de penetração muito mais reduzido, a radiação UVB também pode alcançar o cristalino podendo, teoricamente, induzir dano ocular após uma exposição prolongada, pelo que embora não obrigatória, a protecção ocular também neste tipo de tratamento é recomendável.

A nível do “PUVA Follow-Up Study” não se evidenciou nenhuma relação entre o aumento da dose de PUVA e o aumento de risco de cataratas, assim como o aumento relativo da prevalência de cataratas com o envelhecimento nos doentes deste estudo foi semelhante ao da população geral. No entanto, foi observada uma maior prevalência de cataratas, pseudoafaquia e afaquia nesta coorte, comparativamente à população geral. Este facto pode resultar da combinação de factores como elevada exposição à luz solar, elevado uso de serviços médicos, impacto potencial de outros tratamentos para a psoríase (esteróides tópicos e retinóides sistémicos) ou risco inerente à própria psoríase.²⁸

Outros estudos efectuados foram incapazes de demonstrar uma relação entre o desenvolvimento de cataratas e a terapêutica com PUVA. Um estudo comparou os efeitos da presença ou ausência de protecção ocular, tendo-se verificado que os doentes que não usaram protecção desenvolveram significativamente mais hiperémia conjuntival e também manifestaram uma diminuição do lacrimejo. Registou-se ainda uma ausência de elevação do risco de cataratas nestes doentes.

Relativamente à terapêutica com UVB não existem estudos que quantifiquem o risco de alterações oculares.²⁷

Carcinogénese

A carcinogénese é um dos efeitos adversos mais preocupantes e sérios da fototerapia, pela morbilidade e mortalidade que acarreta. Como tal, tem sido amplamente estudada a sua relação com a fototerapia. Os principais estudos realizados são provenientes da Europa e dos Estados Unidos da América (EUA), apresentando muitas vezes resultados bastante diferentes. À luz do conhecimento actual, os carcinomas cutâneos são os únicos causados pela fototerapia.

A) Carcinoma Espinhocelular

Dos estudos efectuados sobre o carcinoma espinhocelular (CEC) um dos mais proeminentes é o “PUVA Follow-Up Study”. Este consiste num estudo prospectivo, criado por Stern *et al.*, com uma coorte inicial de 1380 doentes com psoríase moderada a severa submetidos a terapêutica com PUVA, desde 1975 a 1976. Desde então, os doentes foram acompanhados e monitorizados durante aproximadamente 30 anos.

Os resultados finais deste estudo mostram que, dos 759 doentes que sobreviveram até ao fim do estudo, 37% desenvolveram um ou mais CCNM, tendo sido registados um total de 2973 CEC em 25% dos doentes, um total de 1729 carcinomas basocelulares (CBC) em 24% dos doentes e 198 pacientes desenvolveram tanto CEC como CBC.

A incidência de CEC nesta coorte foi de quase 10.000/100.000 pessoas por ano, um valor 30 vezes superior ao esperado para a população geral do mesmo sexo, raça e faixa etária. O número de CEC superou o de CBC, situação inversa à que ocorre na população geral. De tal maneira que neste estudo o rácio de CEC/CBC foi de 1,7/1 enquanto que geralmente se observam rácios entre 0,2 e 0,4.

Apenas 9% dos CEC se desenvolveram a nível da cabeça e pescoço, tendo a maioria (62%) ocorrido nas extremidades inferiores. Esta distribuição anatómica é contrária ao que acontece na população geral, com um predomínio de CEC na cabeça e pescoço.

Relativamente ao nível de exposição a PUVA, demonstrou-se que os doentes com 351 a 450 sessões de tratamento tinham um risco 6 vezes superior para desenvolverem CEC, comparando com aqueles com menos de 50 sessões. Para doentes expostos a mais de 450 sessões de PUVA o risco foi 10 vezes superior.

Em resumo, o “PUVA Follow-Up Study” mostra um marcado risco dose-dependente de desenvolver CEC com PUVA. Assim, pacientes com menos de 150 sessões não demonstraram um aumento clinicamente importante no risco de desenvolver CEC, enquanto que aqueles com um número de sessões entre 151 e 350 apresentaram um aumento moderado do risco. Aqueles com mais de 350 sessões mostraram um aumento substancial do risco. Outra relação encontrada foi entre o tipo de pele do doente e o risco de desenvolver CCNM múltiplos, visto que se demonstrou que os tipos de pele I e II possuem um risco adicional para os desenvolver. Estes indivíduos têm também um risco dose-dependente de desenvolver CEC ainda mais pronunciado. Ainda relativamente à metastização dos CEC, verificou-se que este risco foi inferior, comparando

com os CEC da população em geral. Este facto pode dever-se a uma detecção precoce ou um comportamento menos agressivo por parte dos tumores, muitas vezes bem diferenciados.²⁹

Ainda em relação ao risco de desenvolver múltiplos carcinomas, Katz *et al.* em 2002, relativamente à coorte do “PUVA Follow-Up Study” mostraram que o risco de um segundo CEC/CBC era 26/21% após 1 ano, 62/49% após 5 anos e 75/61% após 10 anos, respectivamente. Este risco aumenta com uma elevada exposição a PUVA, definida como mais de 260 sessões de tratamento antes do primeiro CEC/CBC.³⁰

Relativamente à persistência do risco de CEC, Nijsten *et al.* desenvolveram um estudo onde evidenciaram o aumento linear da incidência de CEC, ao longo dos 25 anos de seguimento dos doentes. Após 15 anos de interrupção do tratamento com PUVA não se verificou qualquer diminuição do risco.^{31,32}

Os dados do “PUVA Follow-Up Study” demonstraram que os homens com exposição genital a PUVA têm um risco substancialmente aumentado para tumores malignos genitais. Os doentes que iniciaram a terapêutica em 1975 e 1976, sem protecção genital, são os que apresentaram um maior risco de carcinoma genital. Este risco é dose-dependente, sendo 90 vezes superior em doentes expostos a doses elevadas de PUVA, em comparação com a população geral.

Além de dose-dependente, o risco de desenvolver carcinoma genital é persistente pois, apesar da maioria dos doentes ter interrompido os tratamentos com PUVA em 1990 e de o uso de protecções genitais ter sido implementado a partir de meados da década de 80, um quarto dos carcinomas foram identificados mais de 12 anos após o último tratamento e 2 deles mais de 17 anos depois. A incidência manteve-se constante ao longo do estudo, com uma média de um tumor novo por ano.

A área genital masculina aparenta ser mais susceptível aos efeitos carcinogénicos da PUVA que a restante área corporal. Neste estudo, os tumores genitais representaram 3,3% de todos os CEC *in situ* e invasivos enquanto que na população geral constituem 0,2%. Também os carcinomas que se desenvolveram predominaram em doentes mais jovens que o habitual, entre 30 e 40 anos.

Nesta coorte, o risco de CEC foi superior no escroto do que no pénis. Tal pode dever-se, por exemplo, a uma maior susceptibilidade dessa zona aos efeitos carcinogénicos da PUVA ou a uma maior área de exposição quando comparado com o pénis. Por outro lado, o facto de que os homens com tumores genitais desenvolveram 3 vezes mais tumores não genitais que os pacientes apenas com tumores não genitais, sugere factores intrínsecos que, de algum modo, os tornem especialmente susceptíveis a desenvolverem carcinomas cutâneos.³³

A nível dos estudos europeus, inicialmente não foi encontrada qualquer relação entre a terapêutica com PUVA e CEC.³⁴ Mais recentemente, em 1999, Lindelöf *et al.* analisaram 4799 doentes suecos que haviam sido tratados com PUVA entre 1974 e 1985, tendo verificado um risco aumentado de CEC – o risco relativo de CEC para os homens foi 5,6 e para as mulheres foi 3,6.³⁵ Ainda Hannuksela-Svahn *et al.* estudaram doentes finlandeses com psoríase submetidos a diversas terapêuticas, tendo-se registado um risco relativo de 6,5 para o desenvolvimento de CEC entre os doentes submetidos a PUVA oral. Aqueles que desenvolveram CEC receberam uma média de 127 sessões (entre 4 a 314 sessões).³⁶

Os resultados referidos até agora dizem respeito à terapêutica com PUVA oral. No entanto, a modalidade de banho-PUVA mereceu a atenção de alguns estudos por indiciar um menor risco de CEC. O relatório preliminar de um estudo com 8-MOP usado em banho-PUVA aparentou um menor risco carcinogénico que a forma oral. No entanto, este estudo não explica a razão da baixa

frequência de CEC (o uso de 8-MOP, a modalidade de banho-PUVA ou a reduzida dose cumulativa de UVA).²⁶ Uma análise combinada de duas coortes com 944 doentes tratados com 8-MOP em banho-PUVA não encontrou aumento do risco de desenvolver CEC após um seguimento médio de 14,7 anos, sugerindo que o banho-PUVA é possivelmente mais seguro que a PUVA convencional.³⁷

A relação entre CEC e terapêutica com UVB não é tão evidente e linear como a observada com PUVA. A nível do “PUVA Follow-Up Study”, verificou-se que a elevada exposição a UVB de banda larga (definido como ≥ 300 sessões) tem um aumento moderado mas significativo do risco de desenvolver CEC, comparando com o efeito da PUVA.²⁹ Também nesta coorte se verificou que, em doentes com menos de 100 sessões de PUVA, a elevada exposição a UVB de banda larga aumentou o risco de desenvolver CEC para o triplo em locais geralmente expostos durante a terapêutica com UVB mas não em locais cronicamente expostos à luz solar (geralmente protegidos durante o tratamento).³⁸

Um estudo de Weischer *et al.* analisou 195 doentes com psoríase tratados tanto com UVB de banda larga como de banda estreita, não se observando qualquer associação entre o risco de carcinoma e UVB.² Por outro lado, um estudo retrospectivo britânico examinou 1908 doentes com psoríase tratados com UVB de banda estreita e comparou as taxas de carcinomas cutâneos com as da população escocesa. Verificou-se a inexistência de uma incidência aumentada de CEC.³⁹ Outro estudo, que analisou os dados referentes a 3867 doentes escoceses tratados com UVB de banda estreita, não demonstrou aumento do risco de CEC.⁴⁰

B) Carcinoma Basocelular

Relativamente à influência da terapêutica com PUVA no CBC, a nível do “PUVA Follow-Up Study”, a incidência de CBC registada foi 5 vezes superior à esperada para a população geral. O ratio de SCC/BCC foi inverso ao encontrado na população geral, como já referido anteriormente. A maioria dos CBC (54%) ocorreram na cabeça e pescoço e apenas 10% na extremidade inferior. Por outro lado, o aumento da exposição a PUVA levou a um moderado aumento do risco de desenvolver CBC e, mesmo em doentes com mais de 450 sessões, apenas se verificou um aumento do risco em 3 a 4 vezes. Através dos resultados deste estudo, concluiu-se que o risco de desenvolver CBC aumentou de maneira menos drástica com a dose de PUVA, quando comparado com os CEC.²⁹

Verificou-se noutro estudo com doentes tratados com PUVA, após 25 anos de seguimento, que quase 1/3 dos doentes expostos a mais de 200 sessões desenvolveram pelo menos um CBC. Outro dado importante foi a constatação de que a incidência de CBC também continuou a aumentar ao longo do tempo.³¹

Quanto à relação entre CBC e UVB de banda estreita, um estudo retrospectivo britânico examinou 1908 doentes com psoríase tratados com UVB de banda estreita e comparou as taxas de carcinomas cutâneos com as da população escocesa. De realçar, uma incidência ligeiramente aumentada mas significativa de CBC foi registada pois 10 pacientes desenvolveram CBC, em comparação com os esperados 4,7 na população escocesa.³⁹

Outro estudo, que analisou os dados referentes a 3867 doentes escoceses tratados com UVB de banda estreita, demonstrou um pequeno aumento da incidência de CBC em doentes tratados com

UVB de banda estreita e previamente submetidos a PUVA pois foram diagnosticados 27 CBC em comparação com os 14 da população geral correspondente.⁴⁰

Ainda outros estudos que analisaram o risco carcinogénico da UVB de banda estreita não encontraram qualquer influência no desenvolvimento de CBC.^{2,41}

C) Melanoma

Relativamente à terapêutica com PUVA, a sua influência no risco de desenvolvimento de melanoma apenas foi demonstrada no “PUVA Follow-Up Study”. Esta relação foi evidenciada no artigo de 1997 em que se associou um risco aumentado de melanoma ao nível de exposição a PUVA e ao tempo de latência. Os indivíduos que tinham um elevado nível de exposição a PUVA (definido como pelo menos 250 sessões) apresentaram um risco 3 vezes superior de desenvolverem melanoma, quando comparados com doentes com uma menor exposição. Verificou-se também que 15 anos após o primeiro tratamento com PUVA, houve um aumento do risco de melanoma.^{42,43}

A avaliação mais recente proveniente do mesmo estudo mostrou que a incidência tanto de melanoma *in situ* como invasivo mais que duplicou entre os indivíduos expostos a pelo menos 200 sessões de PUVA, comparando com aqueles submetidos a doses mais baixas. Além disso, a incidência pareceu aumentar com o seguimento mais prolongado, quando o tempo desde a primeira sessão é superior a 15 anos (por oposição a menos de 15 anos).⁴⁴

Por outro lado, nenhum dos estudos europeus detectou qualquer relação entre a terapêutica com PUVA e o risco de melanoma.^{35,36} No entanto, a capacidade para detectar um risco aumentado

pode ter sido afectada pelo seguimento curto destes estudos, quando comparado com o “PUVA Follow-Up Study”. De qualquer modo, o risco de desenvolver melanoma seria inferior ao de CEC ou CBC.³⁴

Relativamente à terapêutica com UVB de banda estreita, nenhum dos estudos disponíveis mostrou um risco aumentado de desenvolvimento de melanoma.^{2,39-41}

Conclusão

Relativamente aos efeitos adversos agudos, verificou-se que, no geral, a terapêutica com PUVA tem não só uma maior incidência destes como também efeitos que lhe são particulares, como os efeitos gastrointestinais ou a dor. Muitos dos efeitos adversos causados pela fototerapia resultam de características que são inerentes ao seu próprio mecanismo terapêutico, como é o caso dos efeitos fototóxicos ou a imunossupressão.

O eritema, as queimaduras e as vesículas são exemplos de efeitos adversos fototóxicos. Enquanto que a terapêutica com UVB de banda estreita causa eritema de modo mais frequente e precoce, a PUVA causa um eritema mais tardio mas mais persistente e grave. Comparando a UVB de banda larga e banda estreita, a primeira causa eritema e queimaduras com maior frequência.

Os efeitos imunossupressores, que constituem uma importante componente do efeito terapêutico da fototerapia, são também uma causa de efeitos adversos. Este é o caso da infecção por Herpes Simplex, VPH (mais comum com PUVA) e *Demodex folliculorum* (também mais comum com PUVA).

Quanto ao prurido, este ocorre quase exclusivamente associado ao tratamento com PUVA e mais com 8-MOP que com 5-MOP, sendo ainda dose-dependente. A pseudoporfiria é um efeito adverso mais associado à PUVA.

Relativamente às alterações de pigmentação, a hipopigmentação ou a acromia devem causar mais preocupação que a hiperpigmentação pois estas áreas tornam-se mais susceptíveis à radiação UV

e os doentes necessitam de protecção adicional para prevenir queimaduras e fototoxicidade em futuras sessões terapêuticas.

Outros efeitos causados pela fototerapia, mais concretamente associados aos psoralenos, são os efeitos gastrointestinais (náuseas e vómitos), mais comuns com 8-MOP do que com 5-MOP. Também as cefaleias e as vertigens são mais prevalentes na terapêutica com PUVA. O penfigóide bolhoso é uma patologia auto-imune associada à fototerapia, cujas causas possíveis dividem-se entre alterações da antigenicidade da membrana basal, alterações da reactividade imunológica dos linfócitos T e exacerbação de penfigóide bolhoso prévio.

Podem também observar-se erupções cutâneas de mecanismo não elucidado, como é o caso do exantema maculopapuloso descrito com a fototerapia com 5-MOP.

Alguns efeitos adversos raros são causados exclusivamente por PUVA, como é o caso de dor intermitente e intensa, tipo queimadura. Também as reacções alérgicas, traduzidas por broncoconstrição, asma, febre, sintomas gripais, urticária e anafilaxia, se devem à ingestão de psoralenos. Ainda dentro deste grupo, encontramos as interacções medicamentosas e as alterações hepáticas. As primeiras apenas restringem a ingestão de psoralenos a doentes sob terapêutica anticoagulante enquanto que, a nível hepático, apenas se verificou uma elevação transitória das transaminases, não estando indicado uma vigilância regular dos parâmetros hepáticos em pacientes que não estejam sob outra medicação potencialmente hepatotóxica.

Relativamente aos efeitos adversos crónicos, estes resultam sobretudo de alterações estruturais provocadas pela radiação UV, em que a utilização de UVA aparenta ser mais nociva que a radiação UVB.

Determinados efeitos adversos, como as queratoses, a poiquilodermia e os lântigos são exclusivos do tratamento com PUVA, enquanto que outros, como o envelhecimento cutâneo e as alterações imunológicas prolongadas, são comuns a ambos os tipos de radiação UV. Com o envelhecimento cutâneo ocorrem alterações a nível do colagénio e dos melanócitos, provocando pigmentação cutânea anómala, aumento da espessura e perda da vitalidade. Relativamente às alterações imunológicas, verificou-se uma alteração do número e função dos linfócitos T, monócitos, macrófagos, células polimorfonucleares e células de Langerhans. Actualmente ainda não está bem claro o grau de reversibilidade e o impacto que estas modificações acarretam, embora se saiba que estas alterações contribuem para parte do efeito terapêutico da fototerapia. Por outro lado, especula-se qual o seu papel na origem e promoção do efeito carcinogénico da radiação UV.

Quanto aos efeitos oculares, com os dados disponíveis actualmente é difícil concluir que existe um aumento do risco de dano ocular associado a PUVA, particularmente as cataratas. No entanto, não se pode descartar totalmente um pequeno aumento da incidência de cataratas com esta terapêutica. Não existem ainda estudos suficientes que avaliem o risco de alterações oculares para o tratamento com UVB.

Relativamente ao risco carcinogénico da fototerapia, observam-se algumas diferenças entre os estudos europeus e norte-americanos mas também entre os estudos mais antigos e os mais recentes.

O carcinoma espinhocelular apresenta uma forte relação com o tratamento com PUVA, estando actualmente demonstrado que esta terapêutica causa um aumento significativo do risco de CEC. Este risco é fortemente relacionado com a dose cumulativa de UVA, aumenta linearmente com o tempo e persiste após a interrupção do tratamento. O nível do risco parece ser maior nos estudos

americanos, quando comparado com os estudos europeus. A utilização de 8-MOP em banho necessita de mais estudos com elevado número de doentes e com seguimento prolongado, para se averiguar a possibilidade de um menor risco carcinogénico. A influência do uso de UVB de banda larga no desenvolvimento de CEC não é tão evidente, tendo sido demonstrado apenas no “PUVA Follow-Up Study”, sendo que para a UVB de banda estreita ainda não se registou qualquer relação causal entre a sua aplicação e CEC.

O risco de carcinoma basocelular também está presente na terapêutica com PUVA, mas apenas em doentes submetidos a elevadas exposições, tendo sido detectado apenas em alguns estudos. A sua relação com a utilização de UVB ainda é menos evidente, em que apenas alguns estudos demonstraram um ligeiro aumento da incidência de CBC, tanto para a UVB de banda larga como de banda estreita.

Os estudos indicaram um risco aumentado de melanoma apenas em doentes americanos tratados com PUVA, submetidos a elevadas exposições e com início 15 anos após o primeiro tratamento. No entanto, este risco é menor que aquele que se verifica para CEC e CBC.

Observaram-se várias diferenças entre os resultados dos estudos europeus e norte-americanos, tendo os últimos evidenciado um maior risco de carcinomas cutâneos com PUVA. Estas discrepâncias podem ser explicadas por muitos factores, como a administração concomitante de fármacos (citotóxicos, alcatrão) com um potencial carcinogénico já conhecido e tipos de pele diferentes entre os doentes com psoríase europeus e norte-americanos (com uma maior prevalência de fototipos I ou II nos doentes tratados nos EUA que na Europa). Por outro lado, as diferenças entre os regimes terapêuticos de PUVA europeus e americanos são relevantes, o que parece estar historicamente associado com diferentes modalidades de tratamento, com protocolos

menos agressivos nos EUA que levam a que seja necessária uma maior dose cumulativa por ciclo terapêutico para se atingir a remissão.

A maioria dos estudos retrospectivos americanos e europeus mais antigos não encontraram nenhuma influência da PUVA no risco de carcinoma cutâneo. Pelo contrário, quase todos os estudos mais recentes realçaram este risco carcinogénico. A principal razão para estes resultados aparentemente contraditórios é o escasso tempo de seguimento que os estudos mais antigos possuíam.³⁴ Este é mais um exemplo da necessidade de uma vigilância prolongada, consistente, para a detecção dos riscos associados a novas terapias.

Relativamente à terapêutica com UVB de banda estreita, os resultados disponíveis actualmente são tranquilizadores mas é possível que um aumento do risco de carcinoma cutâneo se venha a verificar quando os doentes forem monitorizados e tratados por períodos mais longos. Apenas o seguimento durante várias décadas em grandes estudos prospectivos será capaz de definir este risco de maneira mais precisa, como foi realizado para a PUVA.³⁴

Actualmente estima-se que o risco carcinogénico de uma sessão de PUVA é cerca de 7 vezes superior ao de uma sessão de UVB de banda estreita.³⁸ Assim, o risco aumentado de melanoma e CCNM observado em alguns estudos indica que a PUVA apenas deve ser utilizada em doentes em que os benefícios excedam os riscos. Os efeitos benéficos devem ser avaliados em termos de magnitude, duração e incidência, enquanto que os riscos devem ser medidos de igual forma, tendo em conta a gravidade, frequência e duração.²⁶

A prudência na sua utilização deve ser especialmente tida em conta no uso desta terapêutica a longo termo, sobretudo em doentes jovens e de meia idade. O doente deve ser informado dos

riscos a curto e longo prazo e, caso exposto a elevadas doses de PUVA, deve ser vigiado cuidadosamente em relação ao desenvolvimento de carcinomas cutâneos a longo prazo.

Ainda são necessários grandes estudos prospectivos para avaliar a segurança a longo prazo da terapêutica com UVB de banda estreita, que pode ser um tratamento promissor quanto à eficácia e segurança.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o Dr. Hugo Schönenberger de Oliveira, pelas sábias opiniões e orientações, simpatia, disponibilidade e ajuda na realização deste trabalho.

Agradeço ainda ao meu co-orientador, o Dr. Ricardo Vieira.

Bibliografia

1. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas D. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 5^e édition. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2009. Chapter 5, Psoriasis; p.269-80.
2. Weischer M, Blum A, Eberhard F *et al*. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370-4.
3. McNeely W, Goa KL. 5-Methoxypsoralen. A review of its effects in Psoriasis and Vitiligo. *Drugs* Oct 1998; 56 (4): 667-90.
4. Dogra S, De D. Narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis: The journey so far!. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 652-61.
5. Martin JA, Laube S, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Rate of acute adverse events for narrow-band UVB and psoralen-UVA phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 68-72.
6. Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2001; 12: 101-5.
7. Tilkorn DJ, Schaffran A, Benna SA, Hauser J, Steinau HU, Ring A. Severe burn injuries induced by PUVA chemotherapy. *Journal of Burn Care & Research* 2012; XX:1-6.
8. Momtaz K, Fitzpatrick TB. The benefits and risks of long-term PUVA photochemotherapy. *Dermatologic Clinics* 1998; 16 (2): 227-34.

9. George SA, Ferguson J. Lesional blistering following narrow-band (TL-01) UVB phototherapy for psoriasis: A report of four cases. *Br J Dermatol* 1992; 127:445-6.
10. Oh C, Jones B, Solomon R, Egan C. Pseudoporphyria secondary to narrowband UVB phototherapy for psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47:134-6.
11. Warino L, Adams B. Depigmentation following narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 1104.
12. Jo SJ, Yoon HS, Woo SM, Youn JI. Time course of tanning induced by narrow-band UVB phototherapy in Korean psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 193-9.
13. Fuji N, Uetsu N, Hamakawa M, Futamura S, Okamoto H, Horio T. Chronic actinic dermatitis developed during phototherapy for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 157-9.
14. Asawanonda P. Chronic actinic dermatitis developing during narrowband UVB phototherapy for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20:66-7.
15. Aytakin S. Outbreak of demodex folliculitis on the face and upper trunk during 311-nm UVB therapy for psoriasis. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2004; 18: 236-8.
16. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of *Demodex folliculorum* in patients receiving phototherapy.. *International Journal of Dermatology* 2008; 47: 72-7.

17. Barnadas M, Gilaberte M et all. Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. *International Journal of Dermatology* 2006; 45:1089-92.
18. Arregui MA, Soloeta R, González R, Garcia I, Trébol I, Tamayo C. Penfigoide ampolloso relacionado con tratamiento con PUVA: aportación de dos nuevos casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(7): 444-7.
19. Washio H, Hara H, Suzuki H, Yoshida M, Hashimoto T. Bullous Pemphigoid on Psoriasis Lesions after UVA Radiation. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 561- 3.
20. Sellami MK, Cherif F, Zitouni M, Laadhar L, Mokni M, Hajlaoui K, Dhahri ABO, Makni S. Subepidermal bullous dermatosis with IgA antibodies against 200- and 280-kDa epidermal antigens after initiation of ultraviolet B therapy for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2006; 154: 193-4.
21. Salem SAM, Zuel-Fakkar NM, Fathi G, El-Reheem SMA, El-Tabakh AAE, Ragab DM. Comparative study of human papilloma virus in untreated and ultraviolet-treated psoriatic patients. *Photodermatol Photoimmunol & Photomed* 2010; 26:78-82.
22. Mantovani L, Minghetti S, Maranini C, Furicchia G, Borghi A, Virgili A. Flu-Like Syndrome, Brochoconstriction and Fever caused by 5-Methoxypsoralen: The first case report and literature review. *Dermatology* 2011; 223:213-5.
23. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 346-9.

24. Kwon HH, Kwon IH, Chung JH, Youn JI. Pemphigus Foliaceus Associated with Psoriasis during the Course of Narrow-Band UVB Therapy: A Simple Coincidence? *Ann Dermatol* 2011; 23(3): 281-4.
25. Danno K. PUVA therapy: current concerns in Japan. *Journal of Dermatological Science* 1999; 19:89-105.
26. Lindelöf B. Risk of Melanoma with Psoralen/Ultraviolet A Therapy for Psoriasis. Do the known risks now outweigh the benefits? *Drug Safety* 1999 Apr; 20 (4): 289-97.
27. Archier E, Devaux S, Castela E *et al.* Ocular damage in patients with psoriasis treated by psoralen UV-A therapy or narrow band UVB therapy: a systematic literature review. *JEADV* 2012; 26 (S3): 32-5.
28. Malanos D, Stern R. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: A 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* August 2007; 57:231-7.
29. Stern R. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* April 2012; 66:553-61.
30. Katz KA, Marcil I, Stern RS *et al.* Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet A light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002; 18:1038-43.
31. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:33-9.

32. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252-8.
33. Stern R, Bagheri S, Nichols K. et al. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* July 2002; 47: 33-9.
34. Archier E, Devaux S, Castela E *et al.* Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *JEADV* 2012; 26 (3):22-31.
35. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E *et al.* PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141:108-12.
36. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E *et al.* Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish Patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114:587-90.
37. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E *et al.* Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497-501.
38. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet-A treated patients. *J Invest Dermatol* 2005; 124:505-13.
39. Man I, Crombie IK, Dawe RS *et al.* The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755-7.
40. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF *et al.* Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 159: 931-5.

41. Black RJ, Gavin AT. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2006; 154: 566-7.
42. Stern RS, Khahn NT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (Psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997; 336:1041-5.
43. Stern RS. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15:37-38.
44. Stern RS. PUVA follow up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 755-61.

