

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

Determinação da dose fototóxica mínima na terapia com psoraleno e  
UVA (PUVA)

Autora: Cristine Kloeckner Kraemer

Orientadora: Tania Ferreira Cestari

Dissertação de Mestrado

2004

## 1. DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Delmar e Catarina Lourdes, que são exemplos de pessoas em minha vida, que me ensinaram que o amor e a união familiar são a base da formação do ser humano. Obrigada pelo incentivo que sempre deram aos meus estudos, pelo apoio, amor e dedicação, estando sempre presentes ao meu lado. Ao meu irmão Cristiano, por seres meu grande amigo e pela certeza de sempre contar contigo.

Ao meu amor Carlos Eduardo, por seres um grande companheiro, compreensivo e afetuoso em todos os momentos. Obrigada pelo teu estímulo e ajuda que foram fundamentais para a conclusão deste estudo.

## 2. AGRADECIMENTOS

À Dra Tania Ferreira Cestari, excelente dermatologista e orientadora, sempre dedicada com muito entusiasmo à carreira científica, sendo um exemplo de mulher a ser seguido. Além de minha orientadora foi sempre uma grande amiga, com a qual pude contar nos momentos mais difíceis dessa pesquisa. Todas as coisas que aprendi em fotomedicina devo a ti e ao teu estímulo. Muito obrigada, sinto-me honrada em ter trabalhado contigo.

À Dra Márcia Salete Zampese, colega e amiga que sempre apoiou e incentivou a realização desta pesquisa. Tu és um exemplo de dermatologista, competente e estudiosa. Contigo aprendi que a comprovação científica é fundamental na hora de tomarmos as decisões com relação aos nossos pacientes. Obrigada por todos os conhecimentos que me ensinaste no dia-a-dia profissional.

Ao Dr Lucio Bakos, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, professor orientador dos meus primeiros passos na Dermatologia. Agradeço-lhe por possibilitar esta pesquisa neste serviço.

À Enfermeira Dóriz Baratz Menegon, uma pessoa muito especial, com a qual pude contar sempre. Seu carinho, conhecimentos e experiência em fototerapia contribuíram muito em todos os momentos desta pesquisa.

À Dra Vânia Naomi Hirakata, pelo seu notável conhecimento em informática e estatística possibilitou que os dados encontrados neste estudo pudessem ser entendidos.

À Dra Fernanda Freitag, pela grande ajuda prestada na correção dos textos desta pesquisa. Obrigada pela sua disponibilidade e dedicação, foi muito bom contar com a tua amizade.

À colega e amiga Dra Cristiane Benvenuto Andrade pelo companheirismo durante o curso de mestrado e pelo estímulo na conclusão deste estudo.

Ao Dr Sérgio Ivan Dornelles, que me ensinou os primeiros conhecimentos em Colorimetria. Obrigado pela dedicação que tivestes comigo nos momentos em que necessitei dos teus conhecimentos.

Ao Dr Renan Bonamigo, pelo estímulo dado a realização deste estudo e, principalmente, por todos pacientes encaminhados para esta pesquisa.

Aos Professores e Preceptores do Programa de Residência Médica em Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Drs. Lucio Bakos, Luis Fernando Bopp Müller, Márcia Salete Zampese, Ane Maria Simões Pires, Isabel Cristina Palma Kuhl, Marlene Laks Weissbluth, Miriam Pargendler, Ronaldo Oliveira, André Cartel e Valério Aquino, que, pela amizade que me dispensaram, permitiram que o trabalho fosse realizado.

Aos colegas do Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Serviço de Dermatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre – Posto G, por todos os pacientes encaminhados para fazerem parte deste estudo.

Aos colegas dermatologistas Dras. Vanessa Santos Cunha, Letícia Krause Schenato, Mauren Sedl, Cíntia Grüdler, Gislaine Ceccon, Fernanda Freitag, Patrícia Royes Salenave e Beatriz Castelar de Faria Martignago, e os Drs Renato Bakos e Sandro Goulart Duarte do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que por demonstrarem interesse e motivação pela minha pesquisa, me encaminharam muitos pacientes, contribuindo de maneira fundamental para a conclusão deste estudo.

Aos funcionários da zona 13 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pela forma educada e dedicada contribuíram da sua forma com essa pesquisa.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que demonstraram serem verdadeiros

educadores, devotados ao ensino e à pesquisa, sendo profissionais com uma enorme consideração pelos seus alunos.

Aos funcionários da secretaria do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela disponibilidade de auxílio sempre que precisei.

Aos pacientes e voluntários que formaram minha amostra, que de forma quase anônima colaboraram com a formação de novos conhecimentos, que poderão ser aproveitados em benefício de toda a sociedade.

Agradeço ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Centro de Estudos e Pesquisas Dermatológicas de Porto Alegre (CEPEDERM) pelo auxílio financeiro viabilizador desse estudo, e pela bolsa de estudo fornecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## SUMÁRIO

1. Dedicatória	02
2. Agradecimentos	03
3. Lista de Abreviaturas	08
4. Lista de Tabelas	10
5. Lista de Figuras	11
6. Introdução	12
7. Revisão da literatura	15
7.1 Radiação solar	15
7.2 Fototerapia e fotoquimioterapia	16
7.3 Fotoquimioterapia e câncer da pele	19
7.4 Psoralenos	22
7.5 Dose de UVA na fotoquimioterapia	24
7.6 Classificação de Fitzpatrick	25
7.7 Dose fototóxica mínima	27
7.8 Colorimetria	29
8. Objetivos	32
9. Referências	33
10. Artigo em Inglês	43
Abstract	44
Introduction	46
Patients and Methods	48
Results	51
Discussion	53

References	62
Tables and Figures	69
11. Artigo em Português	75
Sumário	76
Introdução	78
Pacientes e Métodos	80
Resultados	83
Discussão	85
Referências	94
Tabelas e Figuras	101
12. Anexos	107
Anexo 1: Classificação por fototipos da pele humana, segundo critérios de Fitzpatrick (23)	107
Anexo 2: Questionário	108
Anexo 3: Termo de consentimento informado	111
Anexo 4: Termo de consentimento informado para voluntários	114
Anexo 5: Características demográficas, mensuração da coordenada L* e dose fototóxica mínima na população estudada	117

### 3. LISTA DE ABREVIATURAS

UVA - ultravioleta A

8-MOP - 8 metoxipsoraleno

RUVA - radiação ultravioleta A

PUVA - psoraleno + ultravioleta A

DFM - dose fototóxica mínima

CIE - Commission Internationale de l'Eclairage

CIELAB - sistema espacial de cores L\* a\* b\*

L\* - representa a claridade no sistema de cores

a\* - representa a coordenada de cromaticidade que varia do verde ao vermelho

b\* - representa a coordenada de cromaticidade que varia do amarelo ao azul

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UVB - ultravioleta B

nm - nanômetro

UVC – ultravioleta C

DNA - ácido desoxirribonucléico

5-MOP - 5 metoxipsoraleno

TMP - trimetilpsoraleno

RNA - ácido ribonucleico

CEC - carcinoma espinocelular

J/cm<sup>2</sup> - joule por centímetro quadrado

CBC - carcinoma basocelular

mg - miligrama

Kg - quilograma



Cm - centímetro

ng - nanograma

ml – mililitro

mW - miliwatts

TGO - aspartato amino transferase

TGP - aspartato alanina transferase

BT- bilirrubina total

BD – bilirrubina direta

BI – bilirrubina indireta

FAN - fator antinuclear

Ht - hematócrito

Hb - hemoglobina

$\beta$  - HCG - gonadotrofina coriônica humana fração beta

#### 4. LISTA DE TABELAS

##### Revisão da literatura

**Tabela 1** - Dose de 8-MOP utilizada na fotoquimioterapia de acordo com o peso do paciente 24

**Tabela 2** - Classificação por fototipos da pele humana, segundo critérios de Fitzpatrick 26

##### Artigo em Inglês

**Table 1** - Dose of UVA ( $J/cm^2$ ) in different phototypes – pilot study 69

**Table 2** - Dose of UVA ( $J/cm^2$ ) in different phototypes - phototest 69

**Table 3** - 8-MOP dose recommended in photochemotherapy in accordance with the patient's weight 70

**Table 4** – Values of the  $L^*$  coordinate in the infraxillar region by skin type 70

##### Artigo em Português

**Tabela 1** - Doses de UVA ( $J/cm^2$ ) em cada fototipo - estudo piloto 101

**Tabela 2** - Doses de UVA ( $J/cm^2$ ) em cada fototipo – fototeste 101

**Tabela 3** - Doses de 8-MOP utilizada na fotoquimioterapia de acordo com o peso do paciente 102

**Tabela 4** - Valores da coordenada  $L^*$  na região infra-axilar nos diferentes fototipos 102

## 5. LISTA DE FIGURAS

### Artigo em Inglês

<b>Figure 1</b> - Minimal phototoxic dose, infraxillary region, phototype IV	71
<b>Figure 2</b> - Minimal phototoxic dose, infraxillary region, phototype III	72
<b>Figure 3</b> - Minimal phototoxic dose according to skin type	73
<b>Figure 4</b> - Minimal phototoxic dose and colorimetry coordinate L*	74

### Artigo em Português

<b>Figura 1</b> - Eritema da dose fototóxica mínima na região infra-axilar fototipo IV	103
<b>Figura 2</b> - Eritema da dose fototóxica mínima na região infra-axilar fototipo III	104
<b>Figura 3</b> - Valores das doses fototóxicas mínimas nos diversos fototipos	105
<b>Figura 4</b> - Gráfico de dispersão de pontos dos valores da dose fototóxica mínima e coordenada L*	106

## 6. INTRODUÇÃO

A fototerapia é uma modalidade terapêutica que utiliza os efeitos biológicos da radiação não ionizante na faixa ultravioleta A (UVA), no tratamento de diversas doenças, principalmente a psoríase (1-3) e o vitiligo (4-7). Outras aplicações menos comuns, mas de notável eficácia são: doença do enxerto versus hospedeiro, alopecia areata, linfomas cutâneos, mastocitose, controle do prurido, granuloma anular disseminado, eczemas, pitiríase liquenóide, entre outras (8-9).

A combinação de um produto químico fotossensibilizante, com a posterior irradiação da pele, com ultravioleta, tornam o método mais eficaz. Os psoralenos orais ou tópicos são as substâncias químicas mais utilizadas. Parrish e colaboradores, em 1974, utilizaram com sucesso a combinação do 8-metoxipsoraleno (8-MOP) oral, com posterior exposição da pele à radiação ultravioleta A (RUVA), para o tratamento de pacientes com psoríase. Esse novo conceito terapêutico ficou conhecido como fotoquimioterapia, ou seu acrônimo PUVA (2).

A carcinogênese é o maior efeito adverso nos pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos. Estudos têm demonstrado um aumento na incidência de câncer cutâneo em pacientes que realizam esse tratamento (10-17). Para realização mais segura e eficaz da fototerapia com PUVA é necessário escolher corretamente a dose de psoraleno e a quantidade de UVA a ser utilizada.

A dose de UVA para iniciar a fotoquimioterapia geralmente é escolhida de acordo com o fototipo do paciente. Contudo, vários estudos têm demonstrado uma grande variação na resposta individual ao tratamento com PUVA, sugerindo que o fototipo como critério único não determina com exatidão a sensibilidade à terapia com PUVA (18-23).

Outro método utilizado para a escolha da dose inicial de UVA é a determinação da dose fototóxica mínima (DFM). Ela é definida como a mínima dose de UVA necessária para produzir eritema, com bordas bem definidas, em pele não exposta, aproximadamente 2 horas após a ingestão de 8-MOP (24). A administração da mesma dose de psoraleno pode atingir concentrações plasmáticas diferentes, dependendo da absorção e do metabolismo de cada indivíduo (22,25-26). Alguns estudos têm evidenciado uma grande variação da DFM dentro de cada fototipo, com considerável sobreposição entre eles (19-20,27-28). Por isso, a DFM também tem que ser avaliada individualmente.

Para obter maior precisão na medida da cor da pele alguns investigadores têm utilizado métodos para quantificar as cores, expressando-as numericamente, e possibilitando a comunicação mais uniforme e precisa (29-33). A cor da superfície cutânea pode ser quantificada através do sistema de medidas de cores estabelecido pela CIE (Commission International de l'Eclairage) (31). O sistema CIE de cor é internacionalmente aceito, sendo utilizado em alguns equipamentos como o colorímetro (31). Os dois métodos mais conhecidos que expressam numericamente as cores são o *Yxy color space* de 1931 e o *L\*a\*b\* color space* (CIELAB) de 1976 (29,34). O segundo fornece diferenças de cor mais uniformes em relação às diferenças visuais (34-35). O  $L^*$  significa a quantidade de luz refletida (claridade), o  $a^*$  e o  $b^*$  são coordenadas de cromaticidade, do vermelho ao verde e do amarelo ao azul respectivamente (36). A medida do  $L^*$  percorre uma escala que vai do preto ao branco, variando do zero ao 100 respectivamente (29). Essa coordenada tem sido utilizada por alguns pesquisadores, pois ela se correlaciona com o índice de melanina e com valores da dose eritematosa mínima (30,32). A coordenada  $L^*$  fornece informações adicionais que permitem a determinação da cor da pele de maneira mais precisa do que a realizada apenas com a observação individual. Dornelles observou que as médias da coordenada  $L^*$  diminuem, por aumento da pigmentação da pele, quanto menor o fototipo.

Também observou que existem superposições de valores da coordenada  $L^*$  nos fototipos adjacentes, sugerindo que o escore de fototipos não é tão preciso quanto se espera (37).

Considerando que a carcinogênese é o maior efeito adverso nos pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos, a escolha da dose inicial de UVA para fotoquimioterapia é fundamental, pois altas doses resultam em queimaduras, enquanto tratamentos com subdoses retardam a melhora clínica. Propomo-nos assim fazer a determinação da DFM e a mensuração numérica da cor da pele através de colorimetria nos pacientes atendidos no Setor de Fototerapia do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e voluntários, classificados previamente segundo seus fototipos, correlacionando esses dados, visando estabelecer critérios que embasarão a elaboração de protocolos.

## 7. REVISÃO DA LITERATURA

### 7.1. RADIAÇÃO SOLAR

O sol emite todos os tipos de radiação incluindo raios cósmicos, raios-X ionizante, ultravioleta, visível, infravermelho e ondas de rádio (38). A radiação infravermelha é responsável pelo aquecimento da terra. A radiação visível estimula os fotorreceptores da retina, iniciando a reação fotoquímica responsável pela percepção visual. A radiação eletromagnética do sol (energia solar) é fundamental para o processo de fotossíntese das plantas. Muitos dados indicam que a exposição solar é danosa para a pele (38-39), mas uma exceção é a sua importância no metabolismo na vitamina D, que se inicia na pele com a utilização da radiação ultravioleta B (UVB) e tem papel fundamental no crescimento e na diferenciação celular (40).

A radiação eletromagnética consiste de fótons, que são partículas sem massa, e com discreta quantidade de energia. Um fóton pode demonstrar características próprias de comportamento de onda, podendo assim ser identificado. Por exemplo, a luz visível é na faixa de 400-760 nm, e a radiação ultravioleta A (RUVA) está entre 320-400 nm (41).

A radiação ultravioleta subdivide-se em três regiões, identificadas pelo seu comprimento de onda: ultravioleta C (UVC) na faixa de 200-290 nm, ultravioleta B (UVB) de 290-320 nm, e ultravioleta A (UVA) de 320-400nm. O UVC é o espectro mais absorvido pelo DNA das células vivas, sendo extremamente carcinogênico e mutagênico, contudo, não atinge a terra, pois seus raios são filtrados pela camada de ozônio. O UVB é o comprimento de onda biologicamente mais ativo e o principal responsável pelas reações de eritema após exposição solar. Estudos têm demonstrado que comprimentos de onda UVB 311-312 nm são eficientes no tratamento da psoríase, com rápido clareamento das lesões, poucos episódios de eritema sucessivos e longos períodos de remissão (42-44). O UVA é

responsável pelo bronzeamento imediato e tardio, parcialmente pelo eritema induzido pelo sol, pelo envelhecimento cutâneo, fotossensibilização da pele e coadjuvante na imunossupressão pós-exposição solar (38,45). O espectro UVA é subdividido em UVA I (340-400 nm), menos eritematogênico e melanogênico que a radiação UVA II (320-340 nm). O UVA II induz mais a pigmentação, a proliferação de queratinócitos e melanócitos e a produção de células apoptóticas em resposta à queimadura solar (*sunburn cells*) (38).

A intensidade da radiação ultravioleta varia de acordo com a latitude, altitude em relação ao nível do mar, estação do ano, concentração estratosférica de ozônio, poluição e horário do dia (46).

Na fotobiologia cutânea a energia necessária para gerar uma resposta biológica depende do tipo de energia e do comprimento de onda da radiação (47). As porções visível e ultravioleta do espectro eletromagnético são as mais importantes para a fotomedicina.

## **7.2. FOTOTERAPIA E FOTOQUIMIOTERAPIA**

O termo radiação deriva da palavra Aton Ra, o deus do sol, adorado pelos egípcios na Antigüidade. Nessa época, já se acreditava que os raios do sol tinham poder terapêutico. Hélios, o primeiro deus grego do sol, originou o termo helioterapia, que descreve a fototerapia que utiliza a radiação solar. O verdadeiro pai da fotomedicina talvez seja Niels Finsen, que relatou o tratamento do lupus vulgar em 1893 com um arco de carbono emissor de luz artificial (48). O desenvolvimento de luzes artificiais, como o arco de carbono, foi o estopim para a fototerapia moderna. Essa modalidade terapêutica utiliza os efeitos biológicos da radiação não ionizante na faixa ultravioleta A e B, no tratamento de diversas doenças, principalmente psoríase (1-3) e vitiligo (4-7). Outras aplicações menos comuns, mas de notável eficácia são: doença do enxerto versus hospedeiro, alopecia areata,



linfomas cutâneos, mastocitose, controle do prurido, granuloma anular disseminado, eczemas, pitiríase liquenóide, entre outras (8-9).

A combinação de um produto químico fotossensibilizante, com a posterior irradiação da pele, com ultravioleta, tornam o método mais eficaz. Os psoralenos orais ou tópicos são as substâncias químicas mais utilizadas. Após a administração oral do medicamento ou sua aplicação tópica, a pele é irradiada utilizando-se aparelhos que emitem UVA. Dependendo da superfície corporal que se deseja tratar, pode-se utilizar cabine ou aparelhos menores que emitam radiação mais localizada.

As propriedades medicinais dos psoralenos são conhecidas há muitos séculos. Essas substâncias, provenientes de uma planta chamada *Psoralea corylifolia*, eram usadas na Índia, desde aproximadamente 1400 a.C., para o tratamento do vitiligo. Mais tarde os egípcios obtiveram o psoraleno de outra planta encontrada no Vale do Nilo, chamada *Ammi majus* (49). Os psoralenos são furocumarínicos fototóxicos, presentes em um grande número de plantas como limão, lima e figo. O 8-metoxipsoraleno (8-MOP) obtido da planta *Ammi majus* é o mais utilizado. O bergapteno ou 5-metoxipsoraleno (5-MOP) é menos eritematogênico na fotoquimioterapia, sendo usado rotineiramente na Europa e em fase experimental nos Estados Unidos. O 3-4-8-trimetilpsoraleno (TMP) é um composto sintético, menos fototóxico quando administrado oralmente, mas mais fototóxico quando usado topicamente (9,50). Os psoralenos são reativos apenas quando ativados pela radiação UVA, agindo somente nas camadas da pele atingidas pela radiação UVA (1). Eles penetram o núcleo das células, intercalando-se entre as bases do DNA. Com a exposição à radiação UVA ocorre absorção de fótons pelo psoraleno ligado ao DNA, resultando na formação de um produto monofuncional 3,4 e 4'5' ciclobutano, que então conjuga-se às bases de pirimidina do DNA, processo denominado fotoconjugação. No primeiro passo dessa reação fotoquímica, um produto monofuncional com timina ou citosina é formado. Alguns

psoralenos, incluindo 8-MOP, 5-MOP e o TMP, podem absorver um segundo fóton. Essa reação conduz a formação de um produto bifuncional, que também se liga à base de pirimidina da fita de DNA oposta, formando uma ligação cruzada entre as fitas de dupla hélice do DNA (9,51). Essa fotoconjugação com o DNA da epiderme produz uma supressão imediata da síntese do DNA e da divisão celular, explicando em parte o mecanismo terapêutico na psoríase. Entre os mecanismos de ação dos psoralenos estão: a reação com RNA, proteínas e outros componentes celulares e a modificação indireta de proteínas e lipídios, através de reações mediadas por oxigênio ou pela geração de radicais livres (51). Tais mecanismos podem ser os responsáveis pelo resultado terapêutico da terapia com psoraleno e UVA em doenças dermatológicas cuja fisiopatologia não envolve hiperproliferação celular. Essa terapia tem efeitos imunomoduladores como a inibição dos linfócitos na pele, a redução do número das células de Langerhans na epiderme (células especializadas em apresentação antigênica) e a modulação da expressão de moléculas de adesão. Os psoralenos também estimulam a melanogênese, induzindo mitoses, aumento na formação e melanização dos melanossomas, aumento na transferência dos melanossomas aos queratinócitos e estimulação da síntese de tirosina (9).

Parrish e colaboradores, em 1974, utilizaram com sucesso a combinação do 8-MOP oral, com posterior exposição da pele à radiação UVA, para o tratamento de pacientes com psoríase. Esse novo conceito terapêutico ficou conhecido como fotoquimioterapia, ou seu acrônimo PUVA (2). Em 1987, uma nova modalidade terapêutica denominada fotoquimioterapia extracorpórea (fotofereze) passou a ser utilizada, inicialmente no tratamento de linfoma cutâneo de células T (9,52-55). Ela consiste na irradiação extracorpórea de uma fração de sangue, com UVA, na presença do 8-MOP, administrado oralmente 1 a 2 horas antes do procedimento, ou diretamente no concentrado de linfócitos. Após a irradiação as células tratadas são re-infundidas no paciente (9).

Durante a realização da fotoquimioterapia preconiza-se a utilização de óculos escuros após a ingestão do 8-MOP, fotoproteção adequada e manutenção cuidadosa da dosimetria dos aparelhos de irradiação. Mesmo com todos esses cuidados, podem ocorrer efeitos colaterais acidentais ou decorrentes da sensibilidade individual. Agudamente pode ocorrer eritema, queimaduras, náusea, prurido, tontura e cefaléia. Em tempo mais longo, xerose, hiperpigmentação, envelhecimento, alterações nas unhas (micro hemorragias subungueais, foto onicólise e pigmentação), hipertricose, catarata e até neoplasias cutâneas (8,24). Pode haver também ativação de doenças fotossensíveis e alterações estruturais no DNA, com conseqüentes mutações. Portanto constituem contra-indicações absolutas ao tratamento com PUVA: xeroderma pigmentoso, síndrome do nevo displásico, melanoma prévio, lúpus eritematoso sistêmico, porfirias e albinismo. As contra-indicações relativas são: gestação e lactação, crianças com menos de 10 anos, exposição prévia ao arsênico, história pessoal de câncer da pele não melanoma ou, no momento da avaliação, catarata, uso de medicações fotossensibilizantes, penfigóide bolhoso, disfunção hepática significativa e malignidades internas prévias (3,56).

### **7.3. FOTOQUIMIOTERAPIA E CÂNCER DA PELE**

A carcinogênese é o maior efeito adverso nos pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos. Decorre de mutações ocasionadas pelas reações do psoraleno com o DNA ou pelo efeito imunossupressivo do tratamento com PUVA (9,57).

A incidência do câncer da pele não melanoma na população geral é subestimada, devido a subnotificação dos casos. Um estudo realizado no Arizona, no período de 11 anos, evidenciou que a incidência do carcinoma espinocelular (CEC) é de 3000 homens e de 1000 mulheres por 100.000 pessoas a cada ano (58). Estudos americanos e europeus têm demonstrado um aumento na incidência de câncer cutâneo não melanoma em pacientes

que realizam fotoquimioterapia (10-17). A incidência do CEC é variável dependendo do estudo, das características da população e da região geográfica estudada (59). Forman e colaboradores encontraram uma incidência aumentada de CEC nos pacientes que realizaram fotoquimioterapia em relação à população geral (16). Em um estudo de coorte realizado com 1380 pacientes, no período de 1975 a 2001, os autores observaram que 21,9% dos pacientes tratados com PUVA apresentaram CEC, chegando ao longo dos 25 anos numa incidência aproximada de 20.000 casos por 100.000 pacientes a cada ano (60). A incidência foi 30 vezes mais alta nos pacientes com altas doses de UVA, quando comparada a dos pacientes que receberam doses mais baixas. Não houve diminuição significativa do risco de desenvolver CEC após 15 anos da suspensão do tratamento com PUVA (60). Lindelöf e colaboradores observaram que homens expostos a mais de 200 sessões de PUVA tiveram 30 vezes mais incidência de tumor do que a população geral. Uma dose cumulativa de 1200 J/cm<sup>2</sup> representou o limiar para o desenvolvimento de câncer da pele (12).

A genitália masculina parece ser particularmente suscetível ao estímulo carcinogênico da terapia com PUVA (13-14,61). Em 1990, Stern e colaboradores observaram um risco aumentado, dose dependente, de CEC genital em 892 homens os quais faziam parte de uma coorte com 1380 pacientes que realizaram tratamento com PUVA, durante um período de 12,3 anos (61). Aubin e colaboradores não encontraram risco aumentado desse tumor no genital dos homens que realizaram fotoquimioterapia (62). As diferenças entre os estudos podem ser explicadas por variações nas características da população estudada tais como o tipo de pele, exposição industrial e o uso de outras terapias carcinogênicas. Contudo, a proteção do genital durante as sessões de fotoquimioterapia ainda é recomendada como precaução principal.

Nijsten e Stern observaram, em um estudo com 1380 pacientes, que 21,3% deles apresentaram carcinoma basocelular (CBC). O risco de desenvolver esse tumor esteve significativamente associado ao número de tratamentos, ao tempo decorrido desde o primeiro tratamento, e à idade do paciente. O risco foi aproximadamente 3 vezes mais alto depois de 10 anos da suspensão do tratamento (60). Apesar da incidência de CBC estar aumentada nos pacientes que realizam tratamento com PUVA, a chance de desenvolver esse tipo tumor é menor quando comparada ao surgimento de CEC (3,16-17).

As grandes exposições cumulativas de UVA determinam, em muitos pacientes, o desenvolvimento de leucodermias e máculas pigmentadas (57,63). Os lentigos decorrentes do tratamento com PUVA são irregulares no contorno e pigmentação, sendo freqüentemente mais escuros em relação aos lentigos solares (64). Histologicamente essas lesões são proliferações de melanócitos, que podem ser citologicamente atípicos (64-65). Gupta e colaboradores observaram, na primeira avaliação feita de seu estudo, no período entre 1975 e 1988, que a incidência de melanoma não era significativamente diferente da população geral (66). Na segunda avaliação, feita após 15 anos da primeira exposição, observaram que pacientes que receberam mais de 250 tratamentos com PUVA tinham um risco maior de desenvolver melanoma. Os autores sugerem que altos níveis de exposição à radiação UVA ou um tempo maior de 15 anos após a primeira exposição, são necessários para aumentar o risco de melanoma, que persiste mesmo após a parada do tratamento (67). Na terceira avaliação, publicada em 2001, o risco de melanoma permaneceu alto entre os pacientes com altas doses de UVA, mas o efeito do tempo pareceu ser mais importante do que a dose, embora os dois fatores se somassem (68). Outros dois estudos de coorte em pacientes que receberam tratamento com PUVA, com uma variação de 8 e 11 anos depois do início da terapia, não detectaram aumento do risco de melanoma (10,12). Os diferentes

achados podem ser explicados por diferenças no tempo de acompanhamento dos pacientes.

Para realização mais segura e eficaz da fototerapia com PUVA é necessário, assim, escolher corretamente a dose de psoraleno e a quantidade de UVA, além de observar atentamente o surgimento de efeitos adversos a curto e longo prazo como lentigos, envelhecimento e até câncer cutâneo.

#### **7.4. PSORALENOS**

Vários fatores são importantes na farmacocinética dos psoralenos. A absorção gastrointestinal do 8-MOP, por exemplo, é influenciada pelo estado físico do medicamento, isto é, se ele é solubilizado, micronizado, em pó, ou na forma cristalizada, e pela natureza lipofílica e não ionizada da droga. O 8-MOP é um ácido fraco, logo, o ambiente ácido do estômago favorece a sua rápida dissolução, absorção e metabolismo quando administrado na forma de pó (51). Contudo, a utilização da forma cristalina do 8-MOP é limitada pela grande variação no pico dos seus níveis séricos; o uso de formulações líquidas, com melhor absorção, tem aumentado a eficácia da terapia com PUVA nos pacientes que responderam mais lentamente ou pouco à forma cristalina (69).

Vários estudos demonstraram uma variação interindividual dos níveis sanguíneos do 8-MOP (18-19,22,25-26,70-71), e do tempo para o pico plasmático da droga, após administração oral (25,51,71). Essas variações na cinética do 8-MOP são devidas à variação na depuração, possivelmente devido ao fenômeno de primeira passagem pelo fígado, que diminui a biodisponibilidade do medicamento na pele, que é seu alvo de ação (49-50,71). Existe também diferença intraindividual na concentração sérica de 8-MOP, explicada por alterações do fluxo sanguíneo hepático ou da taxa de absorção do medicamento (71).

Os principais efeitos adversos dos psoralenos são em curto prazo a fotossensibilização e a náusea (57). Apesar da influência da alimentação na absorção e no pico plasmático do 8-MOP, preconiza-se sua administração concomitante a algum alimento, para controle da náusea, que é um efeito colateral freqüente (71-72). Apesar de raro, o psoraleno pode ter toxicidade hepática, com elevação das transaminases (57).

Após sua absorção e metabolização, o psoraleno é distribuído por todos tecidos e fluidos corporais, inclusive no cristalino, tornando-o da mesma forma suscetível a radiação ultravioleta A.

A dose de 8-MOP utilizada no tratamento fototerápico é determinada de acordo com o peso do paciente, variando de 0,4 a 0,6 mg/Kg, conforme o protocolo utilizado. A padronização da dose mais utilizada está descrita na tabela 1 (56). Ibbotson e colaboradores observaram uma redução significativa na dose de UVA, necessária para causar eritema, quando a dose de 8-MOP foi aumentada 10 mg acima da dose convencional (0,6 mg/Kg) (73). Esse aumento na dose de 8-MOP pode ser o responsável pela resposta à terapia com PUVA naqueles pacientes que não respondem à dose convencional (74).

Tabela 1. Dose de 8-MOP utilizada na fotoquimioterapia de acordo com o peso do paciente

Peso (Kg)	8-MOP (mg)
< 30	10
30-50	20
51-65	30
66-80	40
81-90	50
91-115	60
>115	70

### 7.5. DOSE DE UVA NA FOTOQUIMIOTERAPIA

As reações induzidas na terapia com PUVA são fototóxicas e se caracterizam clinicamente por eritema, edema e até bolhas. A escolha da dose inicial de UVA é importante, pois altas doses resultam em queimaduras, enquanto tratamentos com subdoses retardam a melhora clínica e ainda induzem o bronzeamento e espessamento da camada córnea. A determinação da dose ideal inicial pode ser difícil, devido à grande variação da sensibilidade eritematosa ao tratamento com PUVA nos diversos pacientes (18-23).

Em geral a escolha da dose inicial de UVA baseia-se na reação de sensibilidade da pele ao sol (fototipo) ou na determinação da dose fototóxica mínima (DFM) (24).

Dois protocolos de tratamento da psoríase foram descritos inicialmente, um nos Estados Unidos, utilizando o fototipo para determinar a dose inicial de UVA (75) e o outro na



Europa, utilizando a DFM (76). No protocolo europeu o tratamento é realizado 4 vezes por semana, totalizando 20 sessões, com aumento individualizado da dose de UVA, chegando à dose cumulativa de  $96 \text{ J/cm}^2$ , com o objetivo de induzir a regressão das lesões de psoríase em aproximadamente 6 semanas. No protocolo americano, o tratamento é realizado 2 a 3 vezes por semana, totalizando 25 sessões. O aumento da dose de UVA é fixo, sendo a dose cumulativa máxima administrada de UVA de  $245 \text{ J/cm}^2$ . Nesse esquema o tempo necessário para as lesões regredirem é de 13 semanas (1). Alguns autores têm observado resultados diferentes nos estudos que comparam os dois métodos, com relação às lesões de psoríase. Collins e colaboradores observaram que ambos foram efetivos na regressão da psoríase (21). Em outro estudo os autores observaram uma regressão mais baixa no grupo que iniciou fotoquimioterapia baseado na dose fototóxica mínima (77). Esses dois estudos diferem nos métodos, com relação à determinação da DFM e à dose inicial de UVA, tornando difícil a sua comparação.

## **7.6. CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK**

O conceito de resposta cutânea ao sol foi criado por Fitzpatrick, para distinguir os diferentes tipos de pele (23). As diferentes categorias dos fototipos representam os diversos graus de sensibilidade da pele à radiação ultravioleta. Assim, com uma simples história e exame físico, é possível classificar os indivíduos conforme sua resposta cutânea à exposição solar. A tabela 2 mostra de uma forma simplificada essa classificação. Avalia-se uma área da pele não previamente exposta ao sol ou não bronzeada, que tenha tido o intervalo de um inverno sem exposição, denominando-a como branca, castanha clara, castanha, castanha escura ou negra. O paciente é questionado sobre sua capacidade de queimar ou bronzear, após exposição solar de 45 a 60 minutos em pele não bronzeada, no verão, ao meio-dia, e em latitudes de  $20$  a  $45^{\circ}$ . Pacientes de fototipo V e VI são geralmente

classificados com base no exame clínico da pele, enquanto de fototipo I e IV são facilmente identificados pela anamnese (24). A maior dificuldade é a diferenciação dos fototipos II e III, pois esses pacientes são menos informativos nas respostas com relação à sensibilidade solar, já que esta é muito variável de acordo com fatores individuais (23). Rampen e colaboradores observaram que muitos indivíduos respondem insatisfatoriamente às questões relacionadas à queimadura solar e bronzeamento (78). Além dos pacientes serem inseguros na sua resposta, os médicos também são contraditórios na avaliação do fototipo.

Tabela 2: Classificação por fototipos da pele humana, segundo Fitzpatrick (23)

Fototipo	Cor da pele não exposta	História de bronzeamento e queimadura
I	Branca	Sempre queima facilmente, nunca bronzeia
II	Branca	Sempre queima facilmente, bronzeia minimamente
III	Branca	Queima minimamente, bronzeia gradual e uniformemente
IV	Marrom clara	Queima minimamente, sempre bronzeia bem (moderadamente castanha)
V	Marrom	Raramente queima, bronzeia intensamente (castanha escura)
VI	Marrom escura ou preta	Nunca queima, bronzeia profusamente

## 7.7. DOSE FOTOTÓXICA MÍNIMA

A dose fototóxica mínima é definida como a mínima dose de UVA necessária para produzir eritema, com bordas bem definidas, em pele não exposta, aproximadamente 2 horas após a ingestão de 8-MOP (24). Ela é utilizada para determinar a sensibilidade da pele nos pacientes que utilizam psoraleno associado à radiação UVA. O fototeste, utilizado para determinação da DFM, pode ser aplicado na pele da face posterior superior do tronco (79). Utilizam-se quadrados com 1 a 2 cm de lado (18-19,80), que são irradiados com aumentos progressivos da dose de UVA, que pode ser variável conforme o estudo (18,20,73,80-81), dependendo do fototipo (24). Wolff e colaboradores sugerem que as doses de UVA utilizadas no fototeste podem ser aumentadas ou diminuídas, quando o procedimento é feito em pessoas extremamente sensíveis ou insensíveis (80). São utilizadas diferentes fontes de radiação UVA para realização do fototeste, entre elas emissoras de radiação ultravioleta por fibra óptica.

A dose usual de 8-MOP utilizada no tratamento com PUVA e no fototeste é calculada de acordo com o peso do paciente (Tabela 1). O eritema pode aparecer 48 a 72 horas após a irradiação, nesse período é feita a avaliação da DFM. Inicia-se o tratamento com UVA utilizando uma parte, geralmente a metade, ou toda DFM determinada para um indivíduo. Os aumentos subseqüentes na dose de UVA durante a terapia são limitados pelo eritema e baseados na resposta clínica (51).

Alguns estudos evidenciaram uma grande variação da DFM dentro de cada fototipo, com considerável sobreposição entre eles (19-20,27-28). Bech-Thomsen e colaboradores observaram inclusive variações na DFM em indivíduos com a cor constitucional semelhante (82). A grande variação da DFM em cada fototipo (20,28) e a sobreposição entre os fototipos sugerem que a escolha da dose inicial de UVA, baseada apenas no critério clínico é insatisfatória.

Dependendo da absorção e metabolização de cada paciente, a mesma dose de psoraleno administrada pode atingir concentrações diferentes (22,25-26). Assim, a correlação da concentração de psoraleno no plasma e a DFM é variável. Por isso, a DFM tem que ser avaliada individualmente. Alguns estudos têm evidenciado associação da concentração de 8-MOP no plasma com a DFM (22,71). Goldenstein e colaboradores sugerem que é necessária uma concentração plasmática mínima, entre 30 e 50 ng/ml de 8-MOP para produzir eritema (25). Donath e colaboradores observaram que 31,7% dos pacientes tiveram níveis plasmáticos de 8-MOP menor de 50 ng/ml no momento do tratamento com PUVA, sendo que em aproximadamente 71% eles foram abaixo de 20 ng/ml (70). McLelland e colaboradores não encontraram correlação significativa entre a concentração de 8-MOP no sangue e a DFM, mas 6 dos 9 pacientes avaliados que não tiveram reação fototóxica apresentaram níveis plasmáticos menores do que 44 ng/ml. Também observaram que indivíduos com menos de 59 Kg, que receberam 30 mg de 8-MOP, tiveram uma baixa concentração de psoraleno no plasma (19). Sakuntabhai e colaboradores observaram que a DFM é dependente do tipo de pele, da dose de 8-MOP administrada e da história prévia de tratamento com PUVA, contudo somente a dose de 8-MOP foi um fator significativo nos 16% que não apresentaram DFM com altas doses de UVA utilizadas no fototeste (27). Essa proporção aumentou para 28% no grupo de pacientes com menos de 59 Kg, que receberam 30 mg de 8-MOP (27).

A resposta eritematosa é afetada por outros fatores além do fototipo e da farmacocinética do 8-MOP. Mudanças fotoadaptativas induzidas por tratamentos prévios com PUVA ou pelo sol (27,83), como aumento da pigmentação melânica e espessamento da epiderme, podem alterá-la. Um estudo multicêntrico europeu, que utilizou a DFM e rápido aumento nas doses subseqüentes, observou melhora clínica das lesões de psoríase antes que ocorresse pigmentação, diminuindo assim o tempo e a dose total de UVA (76). Esses

resultados foram reproduzidos no estudo de Sakuntabhai e colaboradores (84). Outro estudo, duplo cego, comparou a eficácia do tratamento com PUVA baseado no fototipo e na DFM, obtendo resultados superiores com menos sessões e dose cumulativa de UVA menor quando utilizou a DFM (81). Isso é importante, já que alguns efeitos colaterais da fotoquimioterapia, principalmente câncer da pele, estão relacionados à dose cumulativa total de UVA.

### **7.8. COLORIMETRIA**

A avaliação da sensibilidade da pele à radiação ultravioleta é importante para a realização da fotoquimioterapia. O meio mais utilizado para determinar essa sensibilidade é a determinação do fototipo. Fitzpatrick, em uma revisão crítica do seu estudo clássico sobre classificação dos fototipos, sugeriu que é necessário um meio mais objetivo de quantificar o tipo de pele e citou meios de quantificação da pigmentação cutânea, como a colorimetria ou espectrofotometria, pois são métodos mais acurados para aferir a medida de cores (23,29,34,85). Existe uma grande variação na sensibilidade eritematosa à radiação ultravioleta dentro de cada fototipo. Pensando em uma maneira mais acurada de medir o limiar de eritema, Westerhof e colaboradores sugeriram a medida objetiva da coloração da pele como um fator melhor do que o fototipo para prever a resposta eritematosa à radiação ultravioleta (86).

A visão humana tem a capacidade de distinguir vários milhares de tons de cores. Contudo, observações visuais contêm um grande componente subjetivo, devido a fatores como a luminosidade do ambiente, a interação da luminosidade com o objeto e a características do próprio observador, faltando com isso, uma precisão adequada na troca de informações para uso científico (29). Assim, vários investigadores têm utilizado métodos para quantificar as cores, expressando-as numericamente, e possibilitando a comunicação

mais uniforme e precisa (29-33). A cor da superfície cutânea pode ser quantificada através do sistema de medidas de cores estabelecido pela CIE (Commission International de l'Eclairage) (31). Este sistema é internacionalmente aceito, sendo utilizado por alguns equipamentos como o colorímetro (31). Este dispositivo possui uma lâmpada de arco de xenônio policromática, que provê iluminação à amostra, e seis fotocélulas de silicone de alta sensibilidade, três delas que monitoram a luz produzida pela lâmpada e três que medem a luz refletida da amostra. Um pulso de luz visível é emitido da fonte para a superfície da pele e a luz refletida é analisada por uma unidade de análise ótica ligada a um microcomputador que recebe a medida espectral, e calcula o resultado final de acordo com o sistema CIE (29,34). Os dois métodos mais conhecidos, que expressam numericamente as cores, são o *Yxy color space* de 1931 e o *L\*a\*b\* color space* (CIELAB) de 1976 (29,34). Eles possibilitam uma medida objetiva da percepção visual, além de quantificar a magnitude das diferenças das cores. O método CIELAB passou a ser considerado como uma descrição numérica da visão colorida humana (29). O sistema *L\*a\*b\** é o mais utilizado para medir cores. Nele o  $L^*$  significa a quantidade de luz refletida (claridade), enquanto o  $a^*$  e o  $b^*$  são coordenadas de cromaticidade, do vermelho ao verde e do amarelo ao azul respectivamente (36). A determinação da cor é baseada no sistema tridimensional de coordenadas, onde cada medida corresponde a um eixo (31). Todos os métodos de medida se baseiam na mistura da cor, claridade e saturação. Considerando essas características, o brilho forma o eixo vertical, a saturação o eixo horizontal e os tons de cores ficam dispostos ao longo dessa estrutura. A medida do  $L^*$  percorre uma escala que vai do preto ao branco, variando do zero ao 100 respectivamente (29). Essa coordenada tem sido a mais utilizada, pois ela se correlaciona com o índice de melanina e com valores da dose eritematosa mínima (30,32). Dornelles mediu o grau de associação das classes de fototipos com os valores da coordenada  $L^*$  e observou que as médias da coordenada  $L^*$  diminuem, por aumento da

pigmentação da pele, quanto maior o fototipo. Também observou que existem superposições de valores da coordenada  $L^*$  nos fototipos adjacentes, confirmando que o escore de fototipos não é tão preciso quanto se espera (37).

A cor constitucional (área não exposta) caracteriza o fenótipo de um indivíduo melhor do que a cor facultativa (área exposta), e é altamente indicativa da vulnerabilidade do paciente a luz solar (35). Como a determinação da cor da pele é de extrema utilidade na prática clínica, a colorimetria pode ser utilizada, pois é uma medida rápida, não invasiva e reprodutível.

## 8. OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

Determinar a dose fototóxica mínima medida por fototeste, utilizando-se psoraleno oral e ultravioleta A, para melhor estabelecer a dose inicial de UVA na fototerapia.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Estabelecer uma associação dos valores da DFM com os fototipos, segundo a classificação de Fitzpatrick.
- 2- Medir a cor da pele constitucional pelo sistema CIELAB ( $L^*a^*b^*$  *color space*), utilizando-se a coordenada  $L^*$  e determinar sua associação com as classes de fototipos.
- 3- Correlacionar o valor da dose fototóxica mínima com a coordenada  $L^*$ .



## 9. REFERÊNCIAS

1. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001; 26: 343-350.
2. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974; 291(23): 1207-1211.
3. Kostović K, Situm M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta clin Croar*. 2002; 41:103-112.
4. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16 (1): 3-14.
5. Kovacs S. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(5): 647-666.
6. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2000; 18 (1): 79-89.
7. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PMM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1999; 135:1514-1521.
8. Gupta AKG, Anderson TF. Psoraleno photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17 (5 Pt1): 703-734.
9. Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. *Photochemotherapy and Photodynamic Therapy*. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz, SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw Hill, 2003, cap 266, p 2477-2493.
10. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K, et al. Skin tumours in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16 (1): 108-116.

11. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 108-112.
12. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet.* 1991; 338: 91-93.
13. Stern RS, Bagheri S, Nichols K and the PUVA Follow up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(1): 33-39.
14. Perkins W, Lamont D, MacKie RM. Cutaneous malignancy in males treated with photochemotherapy [letter]. *Lancet.* 1990; 336: 1248.
15. Chuang T-Y, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 173-177.
16. Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 515-519.
17. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. and the PUVA Follow-up Study. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90 (17): 1278-1284.
18. Sakuntabhai A, Farr PM, Diffey BL. PUVA erythema sensitivity depends on plasma psoralen concentration and UVA sensitivity. *Br J Dermatol.* 1993; 128: 561-565.
19. Mclelland J, Fisher C, Farr PM, Diffey BL, Cox NH. The relationship between plasma psoralen concentration and psoralen-UVA erythema. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 585-590.

20. Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 869-873.
21. Collins P, Wainwright NJ, Amorin I, Lakshmi pathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 248-254.
22. Ljunggren Bo, Bjellerup M, Carter MD. Dose-response relations in phototoxicity due to 8-methoxypsoralen and UV-A in man. *J Invest Dermatol.* 1981; 76 (2): 73-75.
23. Fitzpatrick, TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 869-871.
24. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991, p 93-131.
25. Goldstein DP, Carter DM, Ljunggren Bo, Burkholder J. Minimal phototoxic doses and 8-MOP plasma levels in PUVA patients. *J Invest Dermatol.* 1982; 78(5): 429-433.
26. Yeo UC, Shin JH, Yang JM, Park KB, Kim MM, Bok HS, et al. Psoralen-ultraviolet A-induced erythema: sensitivity correlates with the concentrations of psoralen in suction blister fluid. *Br J Dermatol.* 2000; 142:733-739.
27. Sakuntabhai A, Matthews JNS, Farr PM. Improved prediction of the minimal phototoxic dose in PUVA therapy. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 604-609.
28. Cox NH, Farr PM, Diffey BL. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 1653-1657.
29. Weatherall IL, Coombs BD. Skin color measurements in terms of CIELAB color space values. *J Invest Dermatol.* 1992; 99 (4): 468-473.
30. Takiwaki H. Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations. *J Med Invest.* 1998; 44:121-126.

31. Serup J, Agnere T. Colorimetric quantification of erythema- a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15: 267-272.
32. Andreassi L, Casini L, Simoni S, Bartalini P, Fimiani M. Measurement of cutaneous colour and assessment of skin type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990; 7(1): 20-24.
33. Youn JL, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow band UVB sensitivity in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003; 19: 261-264.
34. Minolta Co. Ltd. Precise color communication-color control from feeling to instrumentation. 1994, 14p.
35. Andreassi L, Flori L. Practical applications of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol*. 1995; 13(4): 369-373.
36. Nose T, Tsurumi K. Pharmacological studies on cutaneous inflammation induced by ultraviolet irradiation (1): quantification of erythema by reflectance colorimetry and correlation with cutaneous blood flow. *Japan. J. Pharmacol*. 1993; 62: 245-256.
37. Dornelles SIT. Determinação da dose eritematosa mínima como marcador de risco e sensibilidade à radiação ultravioleta B [Dissertação de Mestrado]. Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
38. Walker SL, Hawk JLM, Young AR. Acute and chronic effects of ultraviolet radiation on the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw Hill; 2003, cap 134, p 1275-1282.
39. Weinstock MA. Overview of ultraviolet radiation and cancer what is the link? How are we doing? *Environ Health Perspect*. 1995; 103 Suppl 8: 251-254.

40. Harber LC. *Man, Myths, Gods and Sun*. In: Harber LC, Bickers DR. Photosensitivity Disease Principles of Diagnoses and Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: BC Decker Inc; 1989, p 2-9.
41. Armstrong RB. *Photobiology of Ultraviolet Radiation*. In Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992. p 17-31.
42. Barbagallo J, Spann CT, Tutrone WD, Weiberg JM. Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis: a review and update. *Cutis*. 2001; 68 (5): 345-347.
43. Storbeck K, Hölzle E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28 (2 Pt1): 227-231.
44. Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol*. 1992; 127 (5): 509-512.
45. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991. p 10-26.
46. Young AR. The biological effects of ozone depletion. *Br J Clin Pract*. 1997; Suppl 89:10-5.
47. Harber IC, Bickers DR, Kochevar I, Lamola A. *Introduction to Ultraviolet and visible radiation*. In: Harber LC, Bickers DR. Photosensitivity Disease Principles of Diagnoses and Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: BC Decker Inc; 1989, p 12-24.
48. Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc.; 1992, p 1-15.
49. Harber IC, Bickers DR. *Photochemotherapy: Psoralen and Ultraviolet A (PUVA)*. In: Harber IC, Bickers DR. Photosensitivity Disease Principles of Diagnoses and Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. Toronto; BC Decker Inc; 1989, p 58-76.

50. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991, p 43-52.
51. Pathak MA, Joshi PC. *Pharmacologic and photobiologic aspects of psoralen photochemotherapy*. In: Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992, p 33-51.
52. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991, p 262-265.
53. Wolina U, Looks A, Meyer J, Knopf B, Koch H-J, Liebold K, et al. Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: A prospective controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44 (2 Pt1): 253-260.
54. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40 (4): 577-582.
55. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43 (2 Pt 1): 263-271.
56. Abel EA. *Administration of PUVA therapy: protocols, indications, and cautions*. In: Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992, p 75-100.
57. Abel EA. Acute and chronic side effects of PUVA therapy: clinical and histologic changes. In: Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992, p 207-223.

58. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol.*2001; 45: 528-536.
59. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1582-1585.
60. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.*2003; 121: 252-258.
61. Stern RS. Members of the photochemotherapy follow-up study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med.* 1990; 322 (16): 1093-1097.
62. Aubin F, Puzenat E, Arveux E, Louvat P, Quencez E, Humbert P. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based from 1978 to 1998. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 1204-1206.
63. Basarab T, Millard TP, McGregor JM, Barker JNWN. Atypical pigmented lesions following extensive PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol.*2000; 25:135-137.
64. Abel EA, Reid H, Wood C, HU C-H. PUVA-induced melanocytic atypia: Is it confined to PUVA lentiginosities? *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13: 761-768.
65. Rhodes AR, Harnist TJ, Momtaz-T K. The PUVA-induced pigmented macule a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 47-58.
66. Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF and the PUVA Follow-Up Study. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A: a case report and the experience of the PUVA follow-up study. *J Am Acad Dermatol.*1988; 19: 67-76.

67. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet a radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997; 336 (15): 1041-1045.
68. Stern RS and PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad dermatol.* 2001; 44: 755-761.
69. Lowe NJ, Urbach F, Bailin P, Weingarten DP. Comparative efficacy of two dosage forms of oral methoxalen in psoralens plus ultraviolet A therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 994-998.
70. Donath P, Bethea D, Amici L, Deleo K, Wang X-M, Battista J, et al. Low and irreproducible methoxsalen levels in patients receiving photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 604-606.
71. Herfst MJ. De Wolff FA. Intraindividual and interindividual variability in 8-methoxypsoralen kinetics and effect in psoriatic patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1983; 34 (1): 117-124.
72. Wolff FA, Thomas TV. Clinical pharmacokinetics of methoxsalen and other psoralens. *Clin Pharmacokinet.* 1986; 11 (1): 62-75.
73. Ibbotson SH, Dawe RS, Farr PM The Effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol.* 2001; 116 (5): 813-815.
74. Siddiqui AH, Cormane RH. Initial photochemotherapy of psoriasis with orally administered 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA). *Br J Dermatol.* 1979; 100: 247-250.
75. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977; 68 (6): 328-335.



76. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centers. *Lancet*. 1981; 18: 853-857.
77. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *B J Dermatol*. 1999; 140: 661-666.
78. Rampen FHJ, Fleuren BAM, Boo de TM, Lemmens WAJG. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 885-888.
79. Diffey BL, Farr PM. The normal range in diagnostic phototesting. *Br J Dermatol*. 1989; 120:517-524.
80. Wolff K, Gschnait F, Hönigsmann H, Konrad K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 1977; 96: 1-10.
81. Rafal ES, Hamilton TA, Gonzalez E. Comparison of minimal phototoxic dose and skin type for determining initial UVA dose in oral liquid methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1991; 97: 1048 –1052.
82. Bech-Thomsen N, Angelo HR, Wulf HC. Skin pigmentation as a predictor of minimal phototoxic dose after oral methoxsalen. *Arch Dermatol*. 1994; 130: 464-468.
83. Sayre RM, Desrochers DL, Wilson CJ, Marlowe E. Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 5: 439-443.
84. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol*. 1993; 128: 166-71.
85. Rubegni P, Cevenini G, Flori ML, Fimiani M, Stanghellini E, Molinu A, et al. Relationship between skin color and sun exposure history: a statistical classification approach. *Photochem Photobiol*. 1997; 65 (2): 347-351.

86. Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, Kammeyer A, Durocq M, Cario I. The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 812-816.

**The determination of the minimal phototoxic dose in therapy with psoralen and ultraviolet A radiation (PUVA)**

Authors

Cristine Kloeckner Kraemer, Dóris Baratz Menegon, Tania Ferreira Cestari

Department of Dermatology- Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

Correspondence

Cristine Kloeckner Kraemer

General Ibá Mesquita Ilha Moreira, 80/802

Porto Alegre – Rio Grande do Sul

Brazil

CEP: 91340-190

e-mail: [criskk@terra.com.br](mailto:criskk@terra.com.br)

Fone: 0(XX) 51 33285961

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the minimal phototoxic dose (MPD) and the natural skin color of patients of various phototypes in order to establish the initial dose of ultraviolet A (UVA) radiation to be used in phototherapy and to identify the association of these variables.

**Methods:** A pre-experiment was performed with 49 individuals, all over 12 years old, distributed logically by phototype. We excluded: individuals of phototype I, those with skin lesions in the test area, who had undergone phototherapy in the last three months, were pregnant, had hepatopathy or nephropathy, use of the photosensitizing medications, had photosensitive diseases, had bullous diseases or DNA repair defects, and those with skin cancer. All were examined and the skin color in the armpit region was measured by colorimeter. The MPD was obtained after oral administration of 8-methoxypsoralen and irradiation by increasing doses of UVA. The MPD readings were made in 72 hours.

**Results:** The average age was 38.8 years and 73.5% were female. The MPD varied from 4 to 12 J/cm<sup>2</sup> in the phototypes II e III, from 10 to 18 J/cm<sup>2</sup> in the phototype IV, from 12 a 24 J/cm<sup>2</sup> in phototype V and from 18 a 32 J/cm<sup>2</sup> in the phototype VI. Three groups with well-defined characteristics in relation to the coordinate L\* (brightness) and MPD were observed. The first group was made up of phototypes II and III, the second by types IV and V and the third by type VI.

**Conclusions:** The MPD and the L\* coordinate varied within the same phototype, with superposition between adjacent groups. The evaluation of the phototype is not sufficient to determine the initial UVA dose because the average of the MPD values within each division was greater than the initial UVA radiation dose arbitrated clinically. The values of the L\* coordinate and the MPD does allow the definition of three distinct sensitivity groups: phototypes II and III, IV and V and type VI and the MPD values bear a strong correlation to

the coordinate  $L^*$  values. Therefore, this parameter could be used in the pre-treatment evaluation of patients who are to be submitted to photochemotherapy as it is more accurate than the phenotype and clinical criteria.

**Key words:** Minimal phototoxic dose, phototype, colorimetry, photochemotherapy

## INTRODUCTION

Therapy with oral psoralen and exposure to ultraviolet (PUVA) radiation has been used with success in various skin diseases, especially psoriasis (1-3) and vitiligo (4-7).

The initial dose of UVA radiation used in the photochemotherapy has considerable importance because large doses may cause burns while under dosage reduces the clinical improvement obtained and increases the long-term risks. It is known that patients under photochemotherapy for long periods of time incur increased risk of nonmelanoma skin cancer (8-16) and also that the risk of melanoma increases for those patients receiving large doses of UVA or those whose treatment continues for over 15 years (17).

It can be difficult to ascertain the ideal UVA dosage at the start of photochemotherapy because of the considerable variation in the individual erythema sensitivity (18-23). Two principal protocols have been drawn up in an effort to establish the dosage: one in the United States of America which uses the phototype to determine the initial UVA dose (24) and another in Europe where the minimal phototoxic dose (MPD) was determined before the photochemotherapy commenced (25). The different phototypes categories representing various degrees of skin sensitivity to the ultraviolet radiation are determined by combining subjective questions and personal characteristics such as the color of the skin, hair and eyes (23). However, this technique depends on the acuity of the observer and the recollection of previous case histories making an accurate judgment of the various skin types difficult.

Ascertaining the MPD is the most accurate method of measuring the individual response to exposure to UVA but it has certain aspects that must be considered. For example, the administration of the same dose of psoralen to different patients can result in different plasmatic concentrations depending on the absorption characteristics and the individual's metabolism (22,26-27). Because of this, the MPD has to be individually

evaluated. The objective measurement of the skin coloration is a better factor than the phototype to predict the erythema reaction to the UV radiation (28). In a critical review of his own classical study on the classification of phototypes, Fitzpatrick suggested that a more objective way of quantifying the skin types was required and thought that the colorimetry could be used for this purpose (23). This instrument is capable of determining the colorimetric value of the surface of the skin by means of a color measurement system utilizing criteria established by the CIE (Commission International de l'Eclairage), which are accepted internationally and used in several similar instruments (29). The two best-known methods for expressing colors numerically are the Yxy color space system dating from 1931 and the L\*a\*b\* color space (CIELAB) method developed in 1976 (30-31). The second is used more frequently to measure colors. In this system the L\* coordinate signifies the intensity of the reflected light (brightness) and the a\* and b\* are chromatic coordinates covering the spectrum from red to green and from yellow to blue respectively (32). The L\* runs through a scale from black (0) to white (100) and is related with the melanin index and with the values of the minimal erythema dose (31,33-34). In Brazil, Dornelles observed that the measurements of the L\* coordinate were reduced as size of the phototype increased because of increase in the pigmentation of the skin. He also noted a overlap of the values of the L\* coordinate in adjacent phototypes demonstrating that a phototype score is not as precise as had been hoped (35). However and notwithstanding these short-fallings, colorimetric tests are a good resource and can be used in studies to evaluate the pigmentation capacity, and probably, to plan photo chemotherapy programs (36).

Considering these factors, we propose to determine the minimal phototoxic dose and the numerical measurements of the skin color by colorimetry of patients and volunteers previously classified according to their phototypes, correlate this data to establish base

criteria for the elaboration of protocols which would produce better therapeutic results and diminish the risk in patients initiating photochemotherapy.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Design**

A pre-experimental study was performed.

### **Subjects studied**

This was made up of thirty–six patients with dermatological diseases indicated for photochemotherapy who sought treatment at the Dermatology Service of the *Hospital de Clinicas (HCPA)* in Porto Alegre, Brazil and, to complete the desired phototype selection, a further thirteen volunteers who had been examined in the period between January and August of 2003. The sample size was defined in function of the total number of patients seeking treatment monthly at the phototherapy service of the HCPA. To reach a significance level ( $\alpha$ ) of 5% and a statistical power ( $\beta$ ) of 80% the calculations showed that nine individuals in each phototype classification were required.

### **Exclusion criteria**

The following individuals were excluded: those of phototype 1, those having skin lesions in the phototest area, those presenting alterations which could produce errors in the colorimetric measurement ( the presence of discromias, scars, visible vein paths, wrinkles, hairs and skin lesions in the measurement area), phototherapy more recent than three months, and minors of less than 12 year of age. Also excluded were those patients unsuitable for photochemotherapy such as: use photosensitizing, pregnant women, cases of hepatopathy, nephropathy, bullous diseases, personal history of skin cancer, melanoma or grave actinic damage, the presence of photosensitive diseases (lupus erythematosus and porphyria), or defects in DNA repair (xeroderma pigmentosum).



## **Equipments**

1) Colorimeter – Minolta Colorimeter type CR-300 (Chroma Meters CR-300, Minolta Camera Company Ltd, Japan). This apparatus is programmed to use the CIE D<sub>65</sub> illumination standard (daylight model including the ultraviolet spectrum) calibrated with a pre-established white standard and configured to perform three measurements and display the average of the three on a numerical scale.

2) UVA Radiation source - Dermalite-Bluepoint made by the German company Dr. Honle GmbH. This equipment emits a continuous spectrum of UVA radiation (320-400nm) concentrated by fiber optics and with cone focalization to permit radiation of areas of 500 mm<sup>2</sup> or 1500 mm<sup>2</sup>. Adequate filters permit the use of UVA radiation alone on well defined areas. In this apparatus, high radiation output (of the order of 800 mW ou 1500 mW/cm<sup>2</sup>) is obtained at the point of the fiber optic probe so that very short exposure times are possible during the therapy.

3) Radiometer – The model IL 1700 made by Research Radiometer/Photometer was used periodically during the study to control the intensity of the UVA radiation beam emitted by the source.

## **Development of the study**

1. Classification of the phototypes: one qualified observer graded the patients by phototype using Fitzpatrick's classification system (23). To establish the normal skin color a dermatological examination was performed to evaluate skin regions that had not previously been exposed to the sun, were not suntanned, or had not been exposed during one complete season. The resulting skin colors were denominated white, brown or black. Later, a single interviewer questioned the patients to obtain replies to the classical questions of the Fitzpatrick classification system as follows: 1- Have you been exposed to the sun during the last three months, If you made a single exposure to the sun for 45-60 minutes around 12

noon without sun filters what would be the resulting skin reaction as regards reddening? 2- Would the reddening turn to a bronze tan during the following seven days? 3-Of what depth of color? (if the answer to the previous question had been positive) (23). Afterwards the standard questionnaire on personal data was completed.

2. Color of skin measurement: the tests were made in the under-arm region with the colorimeter probe held vertically to the skin and the value for the L\* coordinate was registered after evaluation in each case by the same observer.

3. Pilot Study: this was planned to improve the arbitrary UVA dosage increase scale to be used in the phototest for determination of the minimal phototoxic dose in view of the fact that there is no standardization of these values in the literature. The UVA dosage used in the pilot study is shown in Table 1. As no patient presented a MPD less than 4, the radiation standard was reformulated with greater doses of UVA and these were used in the final phototest (Table 2).

4. Phototest: the 8-metoxipsoralen dose was calculated in accordance with the patients' weight (Table 3). The medication was prepared in the dermatological pharmacy following basic safety standards, and the encapsulated, crystallized 8-MOP salt all came from the same lot. The proposed dose of the medication was self-administered and two hours later, underarm skin free from lesions was covered with an opaque material (aluminum paper) divided into 12 regions by slots each measuring  $1.5 \text{ cm}^2$  and separated from the next by 1.5 cm. Through these slots the skin was radiated by UVA in a progressive manner for each phototype. The readings for the minimal phototoxic dose were taken 72 hours after the exposure later and this minimal phototoxic dose was defined as the smallest dose of UVA capable of producing perceptible erythema with the edges of the slot opening well defined.

### **Statistical analysis**

The evaluation of the data on the minimal phototoxic doses (MPD) obtained from the colorimeter and the phototypes was performed using the variance analysis (ANOVA) method followed by Tukey's multiple comparison test. Pearson's (r) correlation was applied to evaluate the association of the MPD with the skin color (coordinate L\*). The stipulated significance was 5%. The graphs and data analysis was made in the software program Epi Info 6.0 e SPSS, Version 10.0 .

### **Ethical considerations**

The risks associated with the experiment were minimal. The patients were advised to use dark glasses and solar protection for 24 hours after taking the 8-MOP. All the patients read and signed an informed consent form after hearing an explanation of the basic aspects of the research. The responsible parent or guardian signed on behalf of those younger than 18 years of age. The Research Ethics Committee of the *Hospital de Clinicas* of Porto Alegre, Brazil, approved the study under register number 01-388.

## **RESULTS**

### **Subjects studied**

A total of 49 individuals, 13 men and 36 women with an average age of 38.8 years (ranging from 13 to 76 years) were selected for the study. The distribution of the patients between the various phototypes was similar. Of those taking part in the study, 17 had vitiligo, 16 psoriasis, 1 atopic dermatitis, 1 pityriasis alba, 1 pityriasis liquenoides varioliformis acuta and 13 were volunteers with no dermatological diseases.

### **Minimal phototoxic dose**

The minimal phototoxic dose varied from 4 to 12 J/cm<sup>2</sup> in the phototypes II and III, from 10 to 18 J/cm<sup>2</sup> in phototype IV, from 12 to 24 J/cm<sup>2</sup> in phototype V and from 18 to 32 J/cm<sup>2</sup> in phototype VI (Figure 1,2 and 3). Although all patients in the same phototype group received the same dose of UVA radiation, one individual in phototype III and another in phototype IV did not present the minimal phototoxic dose. These patients were excluded from the analysis of the data. The constitution of three well defined groups was observed: the first was made up of phototype II (mean 5.85) e III (mean 7), the second by types IV (mean 13.56) and V (mean 16.22) and the third by type VI (mean 25.56). Phototype VI was different from all the others because as well as presenting a higher MPD , it had a greater variation than all the others (18-32 J/cm<sup>2</sup>).

### **Values of the coordinate L\***

The values of the L\* coordinate varied within each phototype (Table 4). In relation to the colorimetric results, statistically significant differences were found in the L\* coordinates of phototype II and III as compared to the phototypes IV, V, VI. The phototypes IV and V did not present statistically significant differences. Phototype VI also constituted a separate group in relation to this parameter, differing significantly in the values of the L\* coordinate when compared to all the other groups.

### **Minimal phototoxic dose and values of the L\* coordinate**

The Pearson correlation coefficient for the measurement of the MPD values with the L\* coordinate was negative with a value of  $r = - 0.88$  for one  $p < 0.05$ . It was observed that the higher the value of the L\* coordinate attained, (that is, the darker the skin), the value of the MPD increased proportionally (Figure 4).

## DISCUSSION

Photochemotherapy combined with the use of photosensitizing substances and non-ionizing radiation have a therapeutic effect which is not achieved by either component in isolation (1,37). It can be applied in the treatment of various diseases, of which vitiligo and psoriasis are the most prevalent, and amongst these, photochemotherapy is, in fact, the principal therapeutic solution (1,3,5-7,37-39).

Therapy with psoralen and UVA (PUVA) require that the initial dose be adequate in order to achieve rapid and secure results (1,40).

The determination of the minimal phototoxic dose and of the phototype help to define the initial radiation dose and is a highly recommendable procedure when instituting treatment with PUVA. The considerable variation of the erythema sensitivity to treatment by PUVA between patients, the problems of the characterization of the phototypes in relation to UVA, and the differences in the absorption of the psoralen all make it difficult to set the initial irradiation dose arbitrarily (18-19,21-23,26-27,41). However, the nearer to the real value it is, the better will be the therapeutic result.

As the UVA radiation requires very high doses to provoke erythema and the sensitivity of the individual is not always the same at different wavelengths, it is hard to establish a parallel in its effects thus limiting the application of the concept of the phototype, or the threshold of erythema as the factors which determine the sensitivity to UVA radiation. Even Fitzpatrick, who introduced the phototype concept, stressed in 1988 that the MPD is better than the criteria of diverse individual type sensitivity to solar exposure when the objective is to determine the initial UVA dose in PUVA treatment (23).

The classical method for determining the phototype can be used to evaluate the onset of sensitivity to the erythema, that is, basically to predict the effects of the ultraviolet B radiation. Many studies comparing the two methods were realized to evaluate the effectiveness of the PUVA treatment on patients with psoriasis. Collins et al observed that both were effective in the clinical treatment of psoriasis different to Kirby et al who observed a much lower rate of improvement in psoriasis lesions in patient groups which started treatment based on MPD (21,42). However, these two studies used different methods to determine the MPD and the initial UVA dose. In some work where MPD was used to establish the initial UVA dose, the cumulative dose of UVA was high but the number of applications was low (21,42-43). These results differ from those of Sakuntabhai et al (44), e Rafal et al (45), who observed a reduction of the cumulative dose of UVA as well as the number of applications when they used the MPD to initiate treatment with PUVA. Even though these studies employed different methods, they demonstrated when completed that there had been reduction of the exposure times required. These results justify the realization of studies to create protocols better suited to the Brazilian population that would lead to greater efficacy in the treatments and provide reproducible results.

At the present time, the most widely used method for initiating treatment with PUVA is still based on the phototype. The recommended initial UVA dose is 1.5 J for phototype II, 2.5 J for III, 3.5 for IV, 4.5 for V and 5.5 for the phototype VI (46). In the present study it was found that the average MPD for each phototype was higher in all the phototypes. Stern and Momtaz reported the same result where the average initial dose for each phototype was five times higher than the recommended dose for initiating PUVA treatment. These findings suggest that the majority of patients, who have undergone PUVA treatment in accordance with the phototype, received a much lower initial dose than that which they could have tolerated with safety (20).

No defined scale for radiation in the phototest in accordance with the phototype exists and for this reason the authors have set the doses arbitrarily. In the literature, various studies can be found where different fixed doses of UVA for the phototest were used (18-21,45-49). Variations of 0.5 to 30 J/cm<sup>2</sup> in the phototypes I, II, III e IV have been reported. Morison suggested the use of 10 a 24 J/cm<sup>2</sup> for prototype V e VI (46). Most of the authors performed the phototest only on phototypes I to IV (19-21,47-49), and some of them used high UVA doses on these phototypes without regard to the normal skin color. Mclelland et al used up to 30 J/cm<sup>2</sup> in the phototest, on patients in phototypes I to IV, and 16% of them did not present a MPD (19). In this present study only two patients did not present MPD in the phototest. Initially, lower UVA doses were used in the pilot study but no patient presented a MPD below de 4 J/cm<sup>2</sup> is and we were obliged to increase the amount of radiation. It was noted also that some patients had very high MPD, especially in the phototype VI, with some reaching 32 J/cm<sup>2</sup>. Such results demonstrate the need to make the UVA dose adequate for the sensitivity of the patient's skin or to personalize the dosage. Wolff et al also used different UVA doses during the phototest modifying it to suit the skin sensitivity of the patients (49). It is known that the phototoxic reaction is variable and that some patients may not present any reaction even when exposed to high levels of UVA radiation (19,48,50). It is important to stress that the same quantity of psoralen administered can reach different levels of plasmatic concentration depending on the absorption capacity and the metabolism of each patient (22,26-27). Some studies suggest that the correlation of the concentration of psoralen in the plasma and the MPD is variable which is another reason that it should be individually evaluated (22,41).

Our findings confirm those of other authors, that there is a great variation in the MPD within each phototype as well as overlap of the MPD in adjacent phototypes (19-20,48,51). This data confirms that the phototype is not a good indicator of the erythema sensitivity to

therapy with PUVA in the same way as in relation to the threshold of burning basically dependent on the UVB. Therefore, patients who have been treated with PUVA for diseases which do not cause alteration of the pigmentation such as psoriasis, eczemas, and mycosis fungoides, amongst others, based only on the phototype may be receiving a lower UVA dose than that which they could tolerate, making the treatment longer and more subject to late collateral effects.

Although the protocol for the determination of the MPD has been defined in Europe for at least two decades, it has certain technical realization difficulties (52). Even though it is quite precise, in some situations the MPD is hard to determine. This is the case of patients of phototypes V and VI where the visualization of the erythema is obscured by the normal skin pigmentation (45). In the study here presented this difficulty was bypassed by using more adequate areas (the underarm region) as proposed by Dornelles (35). Readings of MPD in patients with high phototypes may not be very practical, but in special situations, such as with patients suspected of having photosensitive psoriasis, or when changing from treatment with ultraviolet B to PUVA, its use is justified and indicated (46).

The MPD represents the sensitivity to UVA associated to psoralen. However it does not permit estimation of the patients' pigmentation capacity nor indicate if he will or not develop tolerance before the end of the treatment. After the initial dose, another important factor for the success of the treatment is the rate of increase of the doses. Usually 50% of the MPD is given to initiate the treatment and the subsequent increases depend on the pigmentation of the phototest areas five days after realization, or by simple increments of 10 to 40% of the dose (21,42,44,46,49). A patient with a high MPD, that is, one with a low initial sensitivity, may tolerate high levels of UVA at the start of treatment, but later develop erythema on receiving minimal increases in the radiation dose. On the other hand, some patients who show high initial sensitivity pigment rapidly and so tolerate more easily



considerable increases in the UVA dose (49). Thus, frequent supervision of the patient is another fundamental factor for therapeutic success.

It is known that cancer genesis is the worst adverse effect in patients who undergo photochemotherapy for long periods. American and European studies demonstrate an increase in nonmelanoma skin cancer in patients undergoing photochemotherapy (8-10,12-16,53). In a cohort study carried out with 1380 patients in the period between 1975 and 2001, the authors observed that 21.9% of the patients treated with PUVA developed squamous cell carcinoma (CEC), reaching levels of 20.000 cases per 100.000 patients per year over a 25 year period (53). The incidence was 30 times greater in patients receiving high-level doses of UVA when compared to those receiving lesser doses. Lindelöf et al observed that men exposed to more than 200 PUVA sessions had a 30 times greater incidence of tumors than the general population. An accumulated dose of 1200 J/cm<sup>2</sup> was the benchmark for the development of skin cancer (10). The male genitals appear to be particularly susceptible to the cancer stimulation effect of therapy by PUVA (12-13,54). In spite of the increase of the incidence of basal cell carcinoma in patients who were treated with PUVA, the risk of developing this type of tumor is lower when compared to the appearance of CEC (3,15-16). In many patients, large cumulative exposures to UVA lead to the development of pigmented macule (41,56). Histologically these lesions are proliferations of melanocytes that may be atypical in cytological terms (56-57). Stern et al observed that in 13 years accompanying patients treated with PUVA he found that the incidence of melanoma was not significantly different to that in the general population (58). Fifteen years after the first exposure they observed that the patients who had been given more than 250 PUVA treatments were at greater risk of developing melanoma. The authors suggest that high levels of exposure to the radiation or the passage of more than fifteen years after the first exposure are required to increase the risk of melanoma, and this risk persists even after cessation of the treatments

(59). In a third evaluation, published in 2001, the melanoma risk remained high amongst patients with high radiation doses, but the effect of time seemed to be more important than the dose, although the two factors added together (17). Two other cohort studies of patients receiving PUVA, observed 8 and 11 years after the start of the therapy, did not detect any increase in the melanoma risk (8,10). The different findings might be explained by the difference in the periods during which the patients were observed. In addition to the carcinogenic effect, the prolonged treatment implies greater cost both for the patient and the institution where he is being treated.

Various authors emphasize that an objective manner of determining the skin type is needed and suggest that the skin pigmentation be quantified by use of a colorimeter or spectrophotometer (23,28). Rampen et al observed that many patients give unsatisfactory replies to the questions related to solar burning and sun tanning (60). Not only are the patients insecure in their replies but the doctors too contradict themselves in evaluation of the phototypes. Therefore, the analysis of the phototype alone cannot determine exactly the sensitivity to the PUVA therapy as the Fitzpatrick classification is based on subjective aspects, such as the patient's phenotype and his replies to the doctor's questions.

Various investigators have utilized methods of quantification of the skin colors by expressing them numerically for more accurate communication (28-31,33-35,61-62).

According to Andreassi e Flori, the natural colour is correlated to the phototype and may be used to define the individual reaction to solar light (36). These authors suggest that the measurement by colorimeter could be used in studies to evaluate the pigmentation capacity and to program the photochemotherapy without ascertaining the MPD, Bech-Thompson et al, using a instrument for pigmentation measurement, observed a strong correlation between the skin pigmentation and the MPD, as well as variation of the MPD in individuals with the same apparent pigmentation (63). During the present study it was observed that colorimetry

seems to define skin sub-groups without much relation to the phenotype involved. A reduction was noted in the coordinate  $L^*$  values with increases in pigmentation in accordance with the increase in classification of the phototype and the variation of the  $L^*$  coordinate within each phototype, as well as an encroachment on the adjacent phototypes as was also observed by Dornellas (35). This superposition clearly suggests that the skin tones vary in each phototype. In spite of these variations, the measurement of the  $L^*$  coordinate confirms that it is possible to objectively evaluate the skin color in those groups having the greatest risk from exposure to the UV radiation, because of the normal distribution of the variance. There is a well-defined separation between the light phototypes (II and III) and the IV and V phototypes, which are more resistant to the ultraviolet radiation. Rubegni et al also observed that the skin color measurement permits significant differentiation between the I and IV phototypes but is not so effective in distinguishing between individuals in phototype II and III, although this latter difference is not significant in drawing up protocols (61). We found evidence that the  $L^*$  coordinate for persons in phototype VI differs significantly from that of all the other phototypes, because, notwithstanding the difficulty in clinical differentiation, it covers individuals with great differences in coloration.

We noted that the lower the value of the  $L^*$  coordinate (that is, the darker the skin) the value of the MPD became proportionally greater. The  $L^*$  coordinate value has already been evaluated in relation to the minimal erythema dose used to evaluate the sensitivity to UVB and it is interesting that this also seems to happen with the UVA which was evaluated in this study (35). In practice it appears to be possible to define color groups in accordance with the variation found and to suggest that in patients with colorimetric values less than 53 there had been a variation of the MPD between 14 and 32. However, to prove this relationship, a large cohort is necessary.

It is interesting that both the MPD and the colorimetry separated the subjects studied into three well-defined groups: types II and III, types IV and V, and type VI which will certainly facilitate the preparation of dosage tables. For ultraviolet B radiation, Dornelles showed that the colorimeter was a good instrument for verifying the threshold of sensitivity to burns. His study also demonstrated the cohort studied could be separated into two principal groups of individuals: those with greater or lesser sensitivity to the ultraviolet B radiation (35).

The results of this present study permit us to conclude that, the MPD and the values of the coordinate  $L^*$  varied within the same phototype, with superposition between adjacent groups, for that reason, because of its subjective nature, the phototype is an unsatisfactory indicator for defining the erythema sensitivity in the treatment by PUVA. Ascertaining the MPD is a more precise way to determine the erythema sensitivity in the treatment by PUVA but must be separately established for each individual. Certainly, although more troublesome to perform, the ascertainment of the MPD is factual and advisable considering the benefits of being able to establish more adequate criteria which can be adjusted individually. The phototypes and colorimetry complete the data, forming a complex whole of elements that provide a more accurate image of the patient. In the long run, it is probable that this improved input will result in shorter and more effective treatments with lesser collateral effects.

**Acknowledgements**

We thank Vânia Naomi Hirakata, for his biostatistical support. We thank the *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE)* at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, the *Centro de Estudos e Pesquisas Dermatológicas de Porto Alegre (CEPEDERM)* and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)* for the financial assistance which made this study possible.

## REFERENCES

1. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001; 26: 343-350.
2. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974; 291(23): 1207-1211.
3. Kostović K, Situm M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta clin Croar*. 2002; 41:103-112.
4. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16 (1): 3-14.
5. Kovacs S. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(5): 647-666.
6. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2000; 18 (1): 79-89.
7. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PMM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1514-1521.
8. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K, et al. Skin tumours in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16 (1): 108-116.
9. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 108-112.
10. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet*. 1991; 338: 91-93.
11. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1582-1585.

12. Stern RS, Bagheri S, Nichols K and the PUVA Follow up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(1): 33-39.
13. Perkins W, Lamont D, MacKie RM. Cutaneous malignancy in males treated with photochemotherapy [letter]. *Lancet.* 1990; 336: 1248.
14. Chuang T-Y, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 173-177.
15. Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 515-519.
16. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. and the PUVA Follow-up Study. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90 (17): 1278-1284.
17. Stern RS and PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad dermatol.* 2001; 44: 755-761.
18. Sakuntabhai A, Farr PM, Diffey BL. PUVA erythematous sensitivity depends on plasma psoralen concentration and UVA sensitivity. *Br J Dermatol.* 1993; 128:561-565.
19. Mclelland J, Fisher C, Farr PM, Diffey BL, Cox NH. The relationship between plasma psoralen concentration and psoralen-UVA erythema. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 585-590.
20. Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 869-873.

21. Collins P, Wainwright NJ, Amarin I, Lakshmiopathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 248-254.
22. Ljunggren Bo, Bjellerup M, Carter MD. Dose-response relations in phototoxicity due to 8-methoxypsoralen and UV-A in man. *J Invest Dermatol.* 1981; 76 (2): 73-75.
23. Fitzpatrick, TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 869-871.
24. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977; 68 (6): 328-335.
25. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centers. *Lancet.* 1981; 18: 853-857.
26. Goldstein DP, Carter DM, Ljunggren Bo, Burkholder J. Minimal phototoxic doses and 8-MOP plasma levels in PUVA patients. *J Invest Dermatol.* 1982; 78(5): 429-433.
27. Yeo UC, Shin JH, Yang JM, Park KB, Kim MM, Bok HS, et al. Psoralen-ultraviolet A-induced erythema: sensitivity correlates with the concentrations of psoralen in suction blister fluid. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 733-739.
28. Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, Kammeyer A, Durocq M, Cario I. The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 812-816.
29. Serup J, Agnere T. Colorimetric quantification of erythema- a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol.* 1990; 15:267-272.



30. Minolta Co. Ltd. Precise color communication-color control from feeling to instrumentation. 1994. 14p.
31. Weatherall IL, Coombs BD. Skin color measurements in terms of CIELAB color space values. *J Invest Dermatol*. 1992; 99 (4): 468-473.
32. Nose T, Tsurumi K. Pharmacological studies on cutaneous inflammation induced by ultraviolet irradiation (1): quantification of erythema by reflectance colorimetry and correlation with cutaneous blood flow. *Japan. J. Pharmacol*. 1993; 62: 245-256.
33. Takiwaki H. Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations. *J Med Invest*. 1998; 44:121-126.
34. Andreassi L, Casini L, Simoni S, Bartalini P, Fimiani M. Measurement of cutaneous colour and assessment of skin type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990; 7(1): 20-24.
35. Dornelles SIT. Determinação da dose eritematosa mínima como marcador de risco e sensibilidade à radiação ultravioleta B [Dissertação de Mestrado]. Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
36. Andreassi L, Flori L. Practical applications of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol*. 1995; 13(4): 369-373.
37. Gupta AKG, Anderson TF. Psoraleno photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17 (5 Pt1): 703-734.
38. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1532-40.
39. Zanolli, M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49 Suppl 2:78-86.

40. Abel EA. Acute and chronic side effects of PUVA therapy: clinical and histologic changes. In: Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992, p 207-223.
41. Herfst MJ, De Wolff FA. Intraindividual and interindividual variability in 8-methoxypsoralen kinetics and effect in psoriatic patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34 (1): 117-124.
42. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *B J Dermatol*. 1999; 140: 661-666.
43. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 417- 422.
44. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol*. 1993; 128:166-71.
45. Rafal ES, Hamilton TA, Gonzalez E. Comparison of minimal phototoxic dose and skin type for determining initial UVA dose in oral liquid methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1991; 97: 1048 –1052.
46. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991, p 93-131.
47. Ibbotson SH, Dawe RS, Farr PM. The Effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol*. 2001; 116 (5): 813-815.
48. Sakuntabhai A, Matthews JNS, Farr PM. Improved prediction of the minimal phototoxic dose in PUVA therapy. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 604-609.
49. Wolff K, Gschnait F, Hönigsmann H, Konrad K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 1977; 96: 1-10.

50. Siddiqui AH, Cormane RH. Initial photochemotherapy of psoriasis with orally administered 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA). *Br J Dermatol.* 1979; 100: 247-250.
51. Cox NH, Farr PM, Diffey BL. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 1653-1657.
52. Farr PM, Diffey BL. PUVA treatment of psoriasis in the United Kingdom. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 365-367.
53. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 252-258.
54. Stern RS. Members of the photochemotherapy follow-up study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med.* 1990; 322 (16): 1093-1097.
55. Basarab T, Millard TP, McGregor JM, Barker JNWN. Atypical pigmented lesions following extensive PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:135-137.
56. Rhodes AR, Harrist TJ, Momtaz-T K. The PUVA-induced pigmented macule a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 47-58.
57. Abel EA, Reid H, Wood C, HU C-H. PUVA-induced melanocytic atypia: Is it confined to PUVA lentiginos? *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13: 761-768.
58. Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF and the PUVA Follow-Up Study. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A: a case report and the experience of the PUVA follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 67-76.

59. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoraleno) and ultraviolet a radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997; 336 (15): 1041-1045.
60. Rampen FHJ, Fleuren BAM, Boo de TM, Lemmens WAJG. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 885-888.
61. Rubegni P, Cevenini G, Flori ML, Fimiani M, Stanghellini E, Molinu A, et al. Relationship between skin color and sun exposure history: a statistical classification approach. *Photochem Photobiol.* 1997; 65 (2): 347-351.
62. Youn JL, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow band UVB sensitivity in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003; 19: 261-264.
63. Bech-Thomsen N, Angelo HR, Wulf HC. Skin pigmentation as a predictor of minimal phototoxic dose after oral methoxsalen. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 464-468.

## TABLES AND FIGURES

**Table 1:** Dose de UVA ( $J/cm^2$ ) in different phototypes – pilot study

Phototypes	Dose of UVA							
II	0,5	1	2	3	4	4,5	5	5,5
III e IV	1,5	3	4	5	6	7	9	10
V e VI	5	6	8	10	12	14	16	18

**Table 2:** Dose de UVA ( $J/cm^2$ ) in different phototypes – phototest

Phototypes	Dose of UVA											
II	2	3	4	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14
III	3	4	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14	16
IV	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14	16	18	20
V	7	9	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
VI	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36

**Table 3:** 8-MOP dose recommended in photochemotherapy in accordance with the patient's weight

Weight (Kg)	8-MOP (mg)
< 30	10
30-50	20
51-65	30
66-80	40
81-90	50
91-115	60
>115	70

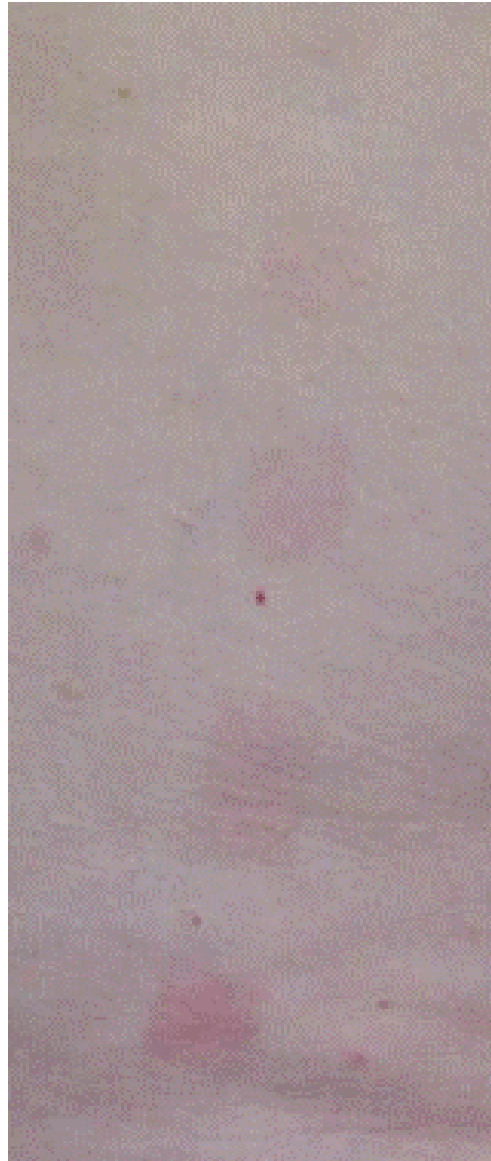
**Table 4:** Values of the L\* coordinate in the infraaxillar region by skin type

Phototype	Minimum	Maximum	Mean* (IC 95%)	Standard deviation
II	67,8	73	71,06 (69,6 - 72,5) <b>a</b>	1,98
III	58,4	73,9	66,73 (63,8 - 69,6) <b>a</b>	4,32
IV	54,6	63,8	59,92 (57,7- 62,2) <b>b</b>	3,15
V	49,7	62,5	55,70 (51,7- 59,7) <b>b</b>	5,22
VI	33,7	52,3	43,26 (38 - 48,6) <b>c</b>	6,89

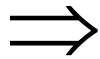
ANOVA:  $P < 0,001$

\* Similar letters indicate that there wasn't significant difference using the multiple comparison test (Tukey) ( $\alpha = 0,05$ ) ( $p \geq 0,05$ ).

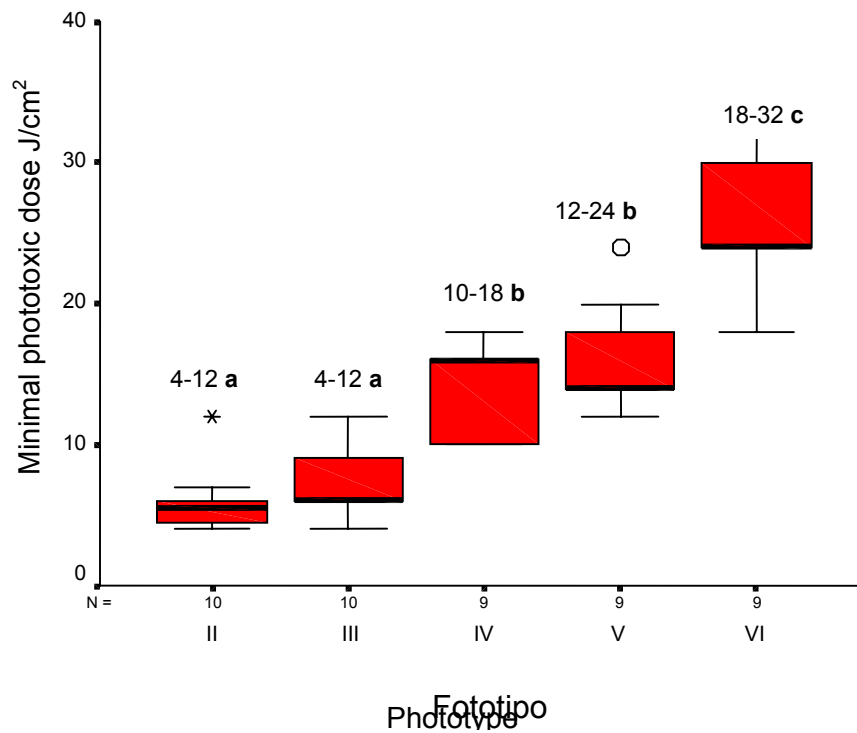
**Figure 1:** Minimal phototoxic dose, infraxillary region, phototype IV



**Figure 2:** Minimal phototoxic dose, infraxillary region, phototype III





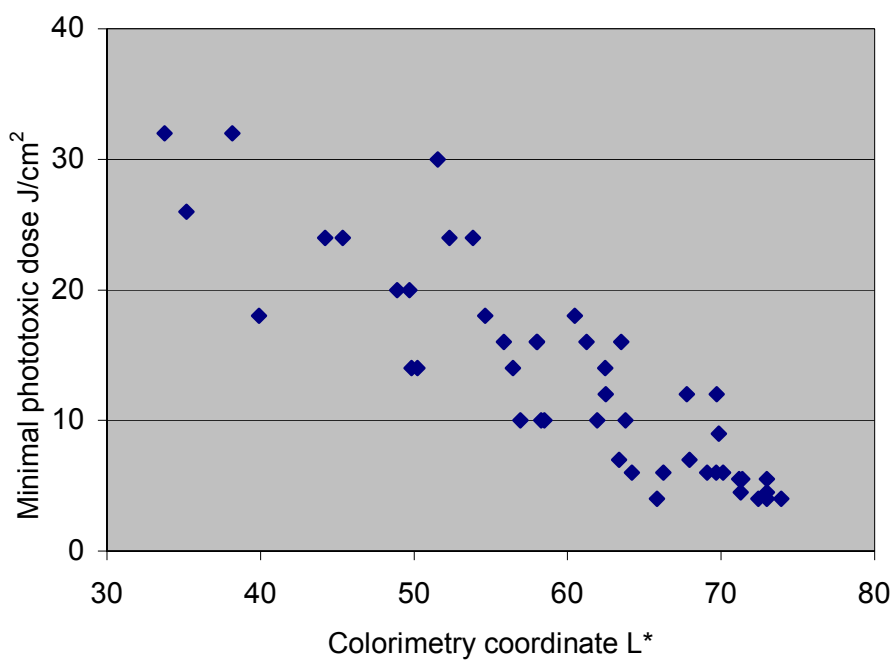


**Figure 3:** Minimal phototoxic dose according to skin type.

Boxes correspond to the interquartile intervals (Q3-Q1); horizontal line corresponds to the median; parallel lines to the extreme values.

ANOVA:  $p < 0,001$ .

Similar letters indicate that there wasn't significant difference using the multiple comparison test (Tukey) ( $\alpha = 0,05$ ) ( $p \geq 0,05$ ).



**Figura 4:** Minimal phototoxic dose and colorimetry coordinate L\*

## **Determinação da dose fototóxica mínima na terapia com psoraleno e UVA (PUVA)**

### Autores

Cristine Kloeckner Kraemer, Dóris Baratz Menegon, Tania Ferreira Cestari.

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Brasil.

### Endereço para correspondência:

Cristine Kloeckner Kraemer

General Iba Mesquita Ilha Moreira, 80/802

Porto Alegre – Rio Grande do Sul

Brasil

CEP: 91340-190

e-mail: [criskk@terra.com.br](mailto:criskk@terra.com.br)

Fone: 0(XX) 51 33285961

## SUMÁRIO

**Objetivos:** determinar a dose fototóxica mínima (DFM) e a cor da pele constitucional, nos diversos fototipos, para melhor estabelecer a dose inicial de ultravioleta A (UVA) na fototerapia e identificar a associação dessas variáveis.

**Métodos:** pré-experimento, com 49 indivíduos, maiores de 12 anos, distribuídos regularmente de acordo com os fototipos. Excluíram-se: fototipo I, lesões cutâneas nos locais de teste, fototerapia há menos de 3 meses, gestantes, portadores de hepatopatia, nefropatia, uso de medicações frossensibilizantes, doenças fotossensíveis, bolhosas ou defeitos de reparação do DNA e câncer cutâneo. Todos foram examinados e mediu-se a cor constitucional por colorimetria na região infra-axilar. A DFM foi obtida após administração oral de 8-metoxipsoraleno e irradiação com doses crescentes de UVA. A leitura da DFM foi em 72 horas.

**Resultados:** a média de idade foi 38,8 anos, e 73,5% eram mulheres. A DFM variou de 4 a 12 J/cm<sup>2</sup> nos fototipos II e III, de 10 a 18 J/cm<sup>2</sup> no fototipo IV de 12 a 24 J/cm<sup>2</sup> no fototipo V e de 18 a 32 J/cm<sup>2</sup> no fototipo VI. Observou-se a constituição de três grupos com características definidas com relação à coordenada L\* (claridade) e à DFM. O primeiro grupo formado pelos fototipos II e III, o segundo pelos tipos IV e V e o terceiro pelo tipo VI.

**Conclusões:** a DFM e a coordenada L\* variaram dentro do mesmo fototipo, com sobreposição entre grupos adjacentes. A avaliação do fototipo não é suficiente para determinar a dose inicial de UVA, pois a média dos valores da DFM dentro de cada divisão foi maior do que a dose inicial de UVA arbitrada clinicamente. Os valores da coordenada L\* e da DFM permitiram definir três grupos distintos de sensibilidade: fototipos II e III, IV e V, e tipo VI, sendo que os valores da DFM correlacionaram-se fortemente com os valores da coordenada L\*. Assim, este parâmetro pode ser utilizado na avaliação pré-tratamento dos

pacientes a serem submetidos a fotoquimioterapia e tem maior acuidade do que os critérios fenotípicos e clínicos.

**Palavras - chave:** dose fototóxica mínima, fototipo, colorimetria, fotoquimioterapia.

## INTRODUÇÃO

A terapia com psoralenos orais e exposição à radiação UVA (PUVA) tem sido utilizada com sucesso em diversas doenças cutâneas, principalmente a psoríase (1-3) e o vitiligo (4-7).

A dose inicial de UVA utilizada na fotoquimioterapia é importante, pois altas doses podem resultar em queimaduras, enquanto subdoses retardam a melhora clínica, aumentando o risco a longo prazo. Sabe-se que pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos têm uma incidência aumentada de câncer cutâneo não melanoma (8-16) e que há um risco aumentado de melanoma nos pacientes submetidos a altas doses de UVA ou a um tempo de tratamento maior do que 15 anos (17).

A determinação da dose ideal de UVA para o início da fotoquimioterapia pode ser difícil, devido à grande variação individual da sensibilidade eritematosa (18-23). Dois protocolos principais foram descritos visando equacionar as dosagens: um nos Estados Unidos, utilizando o fototipo para determinar a dose inicial de UVA (24) e o outro na Europa, onde a dose fototóxica mínima (DFM) era determinada antes do início da fotoquimioterapia (25). As diferentes categorias dos fototipos representam os diversos graus de sensibilidade da pele à radiação ultravioleta e são determinados pela associação de questões subjetivas e características pessoais como a cor da pele, cabelos e olhos (23). Contudo, essa técnica tem características que dependem do observador e da recordação de situações passadas, o que dificulta a determinação com maior acurácia dos diferentes tipos de pele.

A determinação da DFM é um método mais acurado para medir a resposta individual à exposição UVA, mas apresenta aspectos que devem ser considerados. Por exemplo, a administração da mesma dose de psoraleno pode atingir concentrações

plasmáticas diferentes, dependendo da absorção e do metabolismo de cada um (22,26-27). Por isso, a DFM tem que ser avaliada individualmente.

A medida objetiva da coloração da pele é um fator melhor para prever a resposta eritematosa à radiação UV do que o fototipo (28). Fitzpatrick, em uma revisão crítica do seu estudo clássico sobre a classificação dos fototipos, sugeriu que é necessário um meio mais objetivo de quantificar o tipo de pele, podendo-se, para isso, utilizar o colorímetro (23). Este instrumento permite quantificar a cor da superfície cutânea através de um sistema de medidas de cores. Os critérios estabelecidos pela CIE (Commission International de l'Eclairage) são internacionalmente aceitos, sendo utilizados em alguns equipamentos como o colorímetro (29). Os dois métodos mais conhecidos que expressam numericamente as cores são o *Yxy color space* de 1931 e o *L\*a\*b\* color space* (CIELAB) de 1976 (30-31). O segundo é o mais utilizado para medir cores. Nele a coordenada  $L^*$  significa a quantidade de luz refletida (claridade) e o  $a^*$  e o  $b^*$  são coordenadas de cromaticidade, do vermelho ao verde e do amarelo ao azul respectivamente (32). A medida do  $L^*$  percorre uma escala que vai do preto ao branco, variando do zero ao 100 respectivamente e se correlaciona com o índice de melanina e com valores da dose eritematosa mínima (31,33-34). Em nosso meio Dornelles observou que as médias da coordenada  $L^*$  diminuem quanto maior o fototipo, por aumento da pigmentação da pele. Também observou que existem superposições de valores da coordenada  $L^*$  nos fototipos adjacentes, demonstrando que o escore de fototipos não é tão preciso quanto se espera (35). A colorimetria é um bom recurso apesar dessas considerações, e pode ser utilizada em estudos para avaliar a capacidade de pigmentação e, provavelmente, para programar a fotoquimioterapia (36).

Considerando esses fatores, propomo-nos a fazer a determinação da dose fototóxica mínima (DFM) e a mensuração numérica da cor da pele através da colorimetria em pacientes e voluntários, classificados previamente segundo seus fototipos, correlacionando

esses dados, visando estabelecer critérios que embasarão a elaboração de protocolos, para melhores resultados terapêuticos e diminuição dos riscos nos pacientes que iniciarão fotoquimioterapia.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Delineamento**

Realizou-se um estudo pré-experimento.

### **População da amostra**

Constituiu-se de trinta e seis pacientes que procuraram atendimento no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por apresentarem doenças dermatológicas com indicação de fotoquimioterapia e 13 voluntários, devido à dificuldade de selecionar alguns fototipos, examinados no período de janeiro a agosto de 2003. O tamanho da amostra foi definido levando-se em consideração o número de pacientes que freqüentam mensalmente o serviço de fototerapia, do HCPA. Para um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5% e um poder estatístico ( $\beta$ ) de 80%, foi calculado o mínimo de 9 indivíduos para cada fototipo.

### **Crítérios de Exclusão**

Foram excluídos indivíduos que apresentassem: fototipo I, lesões cutâneas no local da realização do fototeste, alterações que poderiam produzir erros nas medidas colorimétricas (presença de discromias, cicatrizes, trajetos venosos visíveis, estrias, pêlos e lesões cutâneas no local da mensuração), fototerapia há menos de 3 meses e menores de 12 anos. Também foram excluídos aqueles que tivessem contra indicação à realização de fototerapia, a saber: uso de medicações fotossensibilizantes, gestação, hepatopatia, nefropatia, doenças bolhosas, história pessoal de carcinoma cutâneo, melanoma ou dano



actínico grave, presença de doenças com fotossensibilidade, como lupus eritematoso e porfiria, ou defeitos de reparação do DNA como xeroderma pigmentoso.

### **Equipamentos**

1) Colorímetro: Colorímetro Minolta CR 300 (Chroma Meters CR-300; Minolta Camera Co. Ltda - Japan). O aparelho está programado para usar o padrão (CIE) de iluminação  $D_{65}$  (modelo encontrado na luz do dia, incluindo a região do espectro de radiação ultravioleta), calibrado com padrão branco pré-estabelecido e configurado para fazer três medidas, fornecendo a média delas em escala numérica.

2) Fonte de Irradiação UVA: Dermalight- Bluepoint – Dr Hönle GmbH - Alemanha. Este aparelho emite espectro contínuo de radiação UVA (320-400 nm), concentrada por fibra óptica e localizada com cones, que irradiam uma área de 500 mm<sup>2</sup> ou 1500 mm<sup>2</sup>. O uso de filtros adequados permite que seja obtida apenas irradiação na faixa UVA e em áreas bem delimitadas. Nesse aparelho a produção de radiação é alta na ponta da fibra óptica, 800 mW ou 1500 mW/cm<sup>2</sup>, resultando em tempos extremamente curtos durante a terapia.

3) Radiômetro - IL 1700 Research Radiometer/Photometer: Foi utilizado periodicamente ao longo do estudo, controlando assim a intensidade de radiação UVA emitida pelo aparelho.

### **Desenvolvimento do estudo**

1) Classificação do fototipo: os pacientes foram estratificados de acordo com o fototipo, segundo a classificação de Fitzpatrick (23), realizada sempre pelo mesmo observador. Foi realizado exame dermatológico, avaliando-se a região glútea não previamente exposta ao sol ou não bronzeada, que tivesse um intervalo de um inverno sem exposição, para estabelecer a cor constitucional, denominando-a como branca, parda ou negra. Posteriormente o mesmo entrevistador questionou o paciente, que respondeu às perguntas clássicas pertencentes ao método de classificação de Fitzpatrick propostas da seguinte maneira: 1- se estiveres há 3 meses sem te expor ao sol e fizeres uma só exposição no

verão (nos meses de janeiro ou fevereiro), por um período de 45 a 60 minutos, no horário das 12:00 horas e sem filtro solar, qual a reação da tua pele quanto ao avermelhamento? 2- nos sete dias subseqüentes irá acontecer bronzeamento? 3- qual a intensidade? (se a resposta da anterior for positiva) (23). Após preencheu-se um questionário padrão sobre dados pessoais.

2) Mensuração da colorimetria: realizada na região infra-axilar, através da ativação do colorímetro, colocado de forma perpendicular à pele, registrando-se o valor da coordenada  $L^*$  e avaliada sempre pelo mesmo observador.

3) Estudo Piloto: planejado para melhor arbitrar a escala de aumento da dose de UVA a ser utilizada no fototeste para determinação da dose fototóxica mínima, já que não há padronização desses valores na literatura. As doses de UVA utilizadas no estudo piloto estão na tabela 1. Como nenhum paciente apresentou DFM menor do que 4, reformulou-se um padrão de irradiação, com doses maiores de UVA, que foram aplicadas no fototeste final (Tabela 2).

4) Fototeste: A dose de 8-metoxipsoraleno foi calculada de acordo com o peso do paciente (Tabela 3). O medicamento foi manipulado em farmácia dermatológica, conforme padrões técnicos básicos de segurança, sendo o sal de 8-MOP na forma cristalizada, todo proveniente do mesmo lote, embalado em cápsulas. A medicação foi auto-administrada de acordo com a dose proposta e, duas horas após a ingestão, a pele sem lesões cutâneas da região infra-axilar foi recoberta por um material foto-opaco (papel-alumínio), com aberturas medindo  $1,5 \text{ cm}^2$ , separados por 1,5 cm, totalizando 12 regiões, através das quais se irradiava UVA, de maneira progressiva, de acordo com cada fototipo. A leitura da dose fototóxica mínima foi feita 72 horas após a exposição, sendo definida como a menor dose de UVA capaz de produzir eritema perceptível, com as bordas da abertura bem definidas.

### **Análise estatística**

Para a avaliação dos dados da dose fototóxica mínima (DFM), colorimetria (coordenada L\*) e fototipo utilizou-se análise de variância (ANOVA), seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. Aplicou-se ainda a correlação de Pearson (r) para avaliação da associação da DFM com a cor da pele (coordenada L\*). O nível de significância estipulado foi de 5%. Os gráficos e análise dos dados foram feitos no programa Epi Info 6.0 e SPSS versão 10.0.

### **Considerações éticas**

Os riscos associados ao experimento foram mínimos. Os pacientes receberam orientações para utilizar óculos escuros e fotoproteção por 24 horas após a ingestão do 8-MOP. Todos os pacientes e voluntários assinaram seu consentimento informado após leitura e explicação dos aspectos básicos da pesquisa. Os menores de 18 anos tiveram o consentimento assinado de um responsável maior de 18 anos. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 01-388.

## **RESULTADOS**

### **População da amostra**

Um total de 49 indivíduos, 13 homens e 36 mulheres, com a média de idade de 38,8 anos (variando de 13 a 76 anos), foram selecionados para o estudo. A distribuição foi similar em cada fototipo. Dos pacientes que fizeram parte da amostra 17 tinham vitiligo, 16 psoríase, 1 dermatite atópica, 1 pitiríase alba, 1 pitiríase liquenóide varioliforme aguda e 13 foram voluntários sem doenças dermatológicas.

### **Dose fototóxica mínima**

A dose fototóxica mínima variou de 4 a 12 J/cm<sup>2</sup> nos fototipos II e III, de 10 a 18 J/cm<sup>2</sup> no fototipo IV, de 12 a 24 J/cm<sup>2</sup> no fototipo V e de 18 a 32 J/cm<sup>2</sup> no fototipo VI (Figura 1, 2 e 3). Apesar de todos pacientes com o mesmo fototipo receberem a mesma dose de UVA, um indivíduo do fototipo III e o outro do fototipo IV não apresentaram dose fototóxica mínima. Esses pacientes foram excluídos da análise dos dados. Observou-se a constituição de três grupos com características bem definidas. O primeiro formado pelos fototipos II (média 5,85) e III (média 7), o segundo pelos tipos IV (média 13,56) e V (média 16,22) e o terceiro pelo tipo VI (média 25,56). O fototipo VI diferenciou-se de todos os outros, porque além de sua DFM de ser mais alta, teve variação superior a todos os outros (18-32 J/cm<sup>2</sup>).

### **Valores da coordenada L\***

Os valores da coordenada L\* foram variáveis dentro de cada fototipo (Tabela 4). Em relação a colorimetria houve diferença estatisticamente significativa nos valores da coordenada L\* do fototipo II e III para os fototipos IV, V, VI. O fototipo IV e V não foram estatisticamente diferentes. O fototipo VI também constituiu um grupo a parte em relação a esse parâmetro, diferindo significativamente nos valores da coordenada L\* quando comparado a todos os outros fototipos.

### **Dose fototóxica mínima e valores da coordenada L\***

O coeficiente de correlação de Pearson para medir a intensidade da associação dos valores da DFM com os da coordenada L\* foi negativo, com o valor de  $r = -0,88$  para um  $p < 0,05$ . Observou-se que quanto menor o valor da coordenada L\*, isto é, quanto mais escura a pele, proporcionalmente maior o valor da DFM (Figura 4).

## DISCUSSÃO

A fotoquimioterapia é o uso combinado de substâncias fotossensibilizantes e radiação não ionizante, que resulta em um efeito terapêutico, o qual não é alcançado quando cada componente é utilizado isoladamente (1,37). Ela pode ser aplicada no tratamento de diversas doenças, sendo o vitiligo e a psoríase as mais prevalentes e, nelas, a fotoquimioterapia é a principal modalidade terapêutica (1,3,5-7,37-39).

A terapia com psoraleno e UVA (PUVA) requer a escolha adequada da dose inicial de UVA, para a obtenção de resultados mais rápidos e seguros (1,40).

A determinação da dose fototóxica mínima e do fototipo ajudam a definir a dose inicial de radiação, sendo esse um procedimento altamente recomendável ao se instituir tratamentos do tipo PUVA. A grande variação da sensibilidade eritematosa ao tratamento com PUVA nos diversos pacientes, as dificuldades de caracterização de fototipos em relação ao UVA e as diferenças de absorção dos psoralenos torna difícil arbitrar a dose de irradiação (18-23,26-27,41). Porém, quanto mais próximo do real ela estiver, melhor será o resultado terapêutico.

Como a radiação UVA necessita doses muito altas para provocar eritema e nem sempre a sensibilidade individual é similar para os diferentes comprimentos de onda, é difícil estabelecer um paralelo entre seus efeitos, tornando-se limitado utilizar o fototipo ou o limiar de eritema como fator determinante da sensibilidade à radiação UVA. Mesmo Fitzpatrick, que introduziu o conceito de fototipo, já salientou, em 1988, que a DFM é melhor do que o critério de diversos tipos individuais de sensibilidade à exposição solar, quando o objetivo é determinar a dose inicial de UVA no tratamento com PUVA (23). O método clássico de determinação do fototipo serve para a avaliação do limiar de sensibilidade ao eritema, isto é, prevê basicamente os efeitos da radiação ultravioleta B. Vários estudos foram realizados

para avaliar a efetividade do tratamento com PUVA comparando os dois métodos, em pacientes com psoríase. Collins e colaboradores observaram que ambos foram efetivos na melhora clínica da psoríase, ao contrário de Kirby e colaboradores, que observaram uma taxa de melhora das lesões de psoríase mais baixa no grupo que iniciou fotoquimioterapia baseado na DFM (21,42). Contudo, esses dois estudos diferem nos métodos, com relação à determinação da DFM e a dose inicial de UVA. Em alguns trabalhos que utilizaram a DFM no estabelecimento da dose inicial de UVA, a dose cumulativa de UVA foi alta, porém o número de exposições foi baixo (21,42-43). Esses resultados divergem dos encontrados por Sakuntabhai e colaboradores (44), e Rafal e colaboradores (45), que observaram uma redução da dose cumulativa de UVA, assim como do número de tratamentos, quando utilizaram a DFM para iniciar o tratamento com PUVA. Esses estudos utilizaram métodos diferentes, contudo mostram ao seu final que houve economia na exposição à radiação. Esses resultados justificam a realização de estudos para estabelecer protocolos mais adequados à nossa população, conduzindo a maior eficácia nos tratamentos e com resultados reprodutíveis.

Atualmente, o método mais utilizado para se iniciar o tratamento com PUVA é ainda baseado no fototipo. A dose inicial de UVA recomendada é de 1,5 J para fototipo II, 2,5 J para o III, 3,5 para o IV, 4,5 para o V e 5,5 para o fototipo VI (46). No presente estudo, observou-se que a média da DFM para cada fototipo foi mais alta em todos fototipos. Isso também foi observado por Stern e Momtaz, onde a média da DFM para cada fototipo foi cinco vezes mais alta do que a dose recomendada para iniciar a terapia com PUVA. Esse dado sugere que a maioria dos pacientes que realiza o tratamento com PUVA, de acordo com o fototipo, recebe uma dose inicial mais baixa do que poderia tolerar com segurança (20).

Não existe uma escala definida para a irradiação no fototeste de acordo com os fototipos, com isso as doses têm sido arbitradas pelos autores. Na literatura, existem vários estudos que utilizaram doses fixas de UVA diferentes para a realização do fototeste (18-19,21,45-49). Elas variaram de 0,5 a 30 J/cm<sup>2</sup> nos fototipos I, II, III e IV. Morison sugere a utilização de 10 a 24 J/cm<sup>2</sup> para o fototipo V e VI (46). A maioria dos autores realizou o fototeste apenas nos fototipos I ao IV (19-21,47-49), sendo que alguns deles utilizaram doses elevadas de UVA nesses fototipos, independente da cor constitucional. McLelland e colaboradores utilizaram até 30 J/cm<sup>2</sup> no fototeste, envolvendo pacientes com os fototipos I ao IV, e 16% deles não apresentaram DFM (19). No presente estudo apenas dois pacientes não apresentaram DFM no fototeste. Foram utilizadas, inicialmente, doses mais baixas de UVA no estudo piloto, porém nenhum paciente apresentou DFM abaixo de 4 J/cm<sup>2</sup>, obrigando ao aumento da irradiação. Constatou-se também que alguns pacientes tiveram DFM muito altas, principalmente no fototipo VI, chegando a 32 J/cm<sup>2</sup>. Esses resultados já mostram a necessidade de adequar a dose de UVA à sensibilidade individual ou personalizá-la. Wolff e colaboradores, também utilizaram doses diferentes de UVA no fototeste, modificando-as conforme a sensibilidade dos pacientes (49). Sabe-se que a reação fototóxica é variável e que alguns pacientes podem não apresentá-la, mesmo quando expostos a altos níveis de UVA (19,48,50). É importante salientar que a mesma quantidade de psoraleno administrada pode atingir concentrações plasmáticas diferentes, dependendo da absorção e metabolização de cada paciente (22,26-27). Alguns estudos sugerem que a correlação da concentração de psoraleno no plasma e a DFM é variável, sendo mais um argumento para ela ser avaliada individualmente (22,41).

Nossos resultados confirmam os achados de outros autores, de que existe uma grande variação da DFM dentro de cada fototipo, assim como uma sobreposição da DFM entre os fototipos adjacentes (19-20,48,51). Esses dados confirmam que o fototipo não é

um bom indicativo da sensibilidade eritematosa à terapia com PUVA, tal como em relação ao limiar de queimadura dependente basicamente de UVB. Portanto, os pacientes que realizam tratamento com PUVA para doenças sem alteração da pigmentação, como a psoríase, eczemas, micose fungóide, entre outras, baseados apenas no fototipo podem estar recebendo uma dose mais baixa de UVA do que poderiam tolerar, tornando o tratamento mais prolongado e sujeito a efeitos colaterais tardios.

Apesar do protocolo para determinação da DFM ter sido definido na Europa há pelo menos duas décadas, ele apresenta algumas dificuldades técnicas de realização (52). Embora bastante precisa, em algumas situações a DFM é difícil de ser determinada. É o caso dos pacientes com fototipo V e VI, onde a visualização do eritema está comprometida pela pigmentação constitucional (45). No estudo aqui apresentado esta dificuldade foi contornada pela utilização de áreas mais adequadas (região infra-axilar), como proposto por Dornelles (35). A leitura da DFM em paciente com fototipo alto pode ser pouco prática, mas em situações especiais, como em pacientes suspeitos de apresentarem psoríase fotossensível, ou na troca do tratamento com radiação ultravioleta B para o tratamento com PUVA, a sua realização é justificada e indicada (46).

A DFM representa a sensibilidade à radiação UVA associada ao psoraleno. Entretanto ela não permite estimar a capacidade de pigmentação do paciente ou se ele desenvolverá ou não tolerância até o final do tratamento. Além da dose inicial, outro fator importante para o sucesso da fotoquimioterapia é a periodicidade de incremento das doses. Usualmente é utilizado 50% da DFM para se iniciar o tratamento e o aumento subsequente da dose é dado de acordo com a pigmentação no local do fototeste após 5 dias da sua realização, ou por acréscimos de 10 a 40% da dose (21,42,44,46,49). Um paciente com DFM alta isto é, com baixa sensibilidade inicial, tolera altas doses de UVA no início do tratamento, mas pode apresentar eritema a mínimos aumentos posteriores na irradiação. De



modo inverso, existem pacientes com alta sensibilidade inicial, que pigmentam rapidamente, tolerando mais facilmente aumentos consideráveis da dose de UVA (49). Assim, o acompanhamento freqüente dos pacientes é outro fator fundamental para o sucesso terapêutico.

Sabe-se que a carcinogênese é o maior efeito adverso nos pacientes que realizam fotoquimioterapia por longos períodos. Estudos americanos e europeus têm demonstrado um aumento na incidência de câncer cutâneo não melanoma em pacientes que realizam fotoquimioterapia (8-10,12-16,53). Em um estudo de coorte realizado com 1380 pacientes, no período de 1975 a 2001, os autores observaram que 21,9% dos pacientes tratados com PUVA apresentaram carcinoma espinocelular (CEC), chegando ao longo dos 25 anos numa incidência aproximada de 20.000 casos a cada 100.000 pacientes por ano. A incidência foi 30 vezes mais alta nos pacientes com altas doses de UVA, quando comparada à dos pacientes que receberam doses mais baixas (53). Lindelöf e colaboradores observaram que homens expostos a mais de 200 sessões de PUVA tiveram 30 vezes mais incidência de tumor que na população geral. Uma dose cumulativa de 1200 J/cm<sup>2</sup> representou o limiar para o desenvolvimento de câncer da pele (10). A genitália masculina parece ser particularmente suscetível ao estímulo carcinogênico da terapia com PUVA (12-13,54). Apesar da incidência de carcinoma basocelular estar aumentada nos pacientes que realizam tratamento com PUVA, a chance de desenvolver esse tipo tumor é menor quando comparada ao surgimento de CEC (3,15-16). As grandes exposições cumulativas de UVA determinam, em muitos pacientes, o desenvolvimento de máculas pigmentadas (41,56). Histologicamente essas lesões são proliferações de melanócitos, que podem ser citologicamente atípicos (56-57). Stern e colaboradores observaram que em 13 anos de acompanhamento dos pacientes que realizaram PUVA a incidência de melanoma não foi significativamente diferente da população geral (58). Após 15 anos da primeira exposição,

observaram que pacientes que receberam mais de 250 tratamentos com PUVA tiveram um risco maior de desenvolver melanoma. Os autores sugeriram que altos níveis de exposição à radiação UVA ou mais de 15 anos após a primeira exposição, são necessários para aumentar o risco de melanoma, que persiste mesmo após a parada do tratamento (59). Na terceira avaliação, publicada em 2001, o risco de melanoma permaneceu alto entre os pacientes com altas doses de UVA, mas o efeito do tempo pareceu ser mais importante do que a dose, embora os dois fatores se somassem (17). Outros dois estudos de coorte em pacientes que receberam tratamento com PUVA, com uma variação de 8 e 11 anos depois do início da terapia, não detectaram aumento do risco de melanoma (8,10). Os diferentes achados podem ser explicados por diferenças no tempo de acompanhamento dos pacientes. Além do efeito carcinogênico, o tratamento prolongado implica em maior custo tanto para o paciente quanto para a instituição a que ele está vinculado.

Diversos autores enfatizaram que é necessário um modo objetivo de determinar o tipo de pele e sugeriram quantificar a pigmentação cutânea através da colorimetria ou da espectrofotometria (23,28). Rampen e colaboradores observaram que muitos pacientes respondem insatisfatoriamente às questões relacionadas à queimadura solar e ao bronzeamento (60). Além dos pacientes serem inseguros na sua resposta, os médicos também são contraditórios na avaliação do fototipo. Assim, o fototipo como critério único não determina com exatidão a sensibilidade à terapia com PUVA, já que o método de classificação de Fitzpatrick está embasado em aspectos subjetivos, como as características fenotípicas do paciente e as suas respostas ao médico.

Vários investigadores têm utilizado métodos para quantificar as cores da pele, expressando-as numericamente e possibilitando comunicação de forma mais acurada (28-31,33-35,61-62). Segundo Andreassi e Flori, a cor constitucional está correlacionada com os fototipos e pode ser utilizada para definir a reatividade individual à luz solar (36). Esses

autores sugerem que a medida colorimétrica pode ser utilizada em estudos para avaliar a capacidade de pigmentação e para programar a fotoquimioterapia sem a determinação da DFM. Bech-Thomsen e colaboradores, utilizando um instrumento para medida da pigmentação observaram a forte correlação entre a pigmentação da pele e a DFM, assim como a variação da DFM em indivíduos com a mesma pigmentação aparente (63). No presente estudo notou-se que o comportamento da colorimetria parece definir subgrupos de pele, sem muita relação com o fenótipo. Observou-se uma diminuição dos valores da coordenada  $L^*$ , pelo aumento da pigmentação, conforme o aumento na classificação do fototipo e a variação da coordenada  $L^*$  dentro de cada fototipo, assim como uma sobreposição com os fototipos adjacentes, como observado por Dornelles (35). Essa sobreposição sugere claramente que existe uma variação de tons de pele dentro de cada fototipo. Apesar destas variações, a medida da coordenada  $L^*$  confirmou que é possível avaliar, objetivamente, a cor da pele naqueles grupos com maior risco à radiação ultravioleta, pois ela segue uma distribuição normal. Há uma separação bem definida entre os fototipos claros (II e III) e os fototipos IV e V, mais resistentes à radiação ultravioleta. Rubegni e colaboradores também observaram que a medida da cor da pele permite diferenciar, significativamente, os fototipos I e IV, mas não é tão efetiva em distinguir indivíduos com fototipo II e III, embora, em termos de estabelecimento de protocolos, essa diferença não seja significativa (61). Evidenciamos que a coordenada  $L^*$  das pessoas com fototipo VI difere significativamente de todos os outros fototipos, já que, apesar da dificuldade na diferenciação clínica, engloba pessoas com grande diferença de coloração.

Constatamos que quanto menor o valor da coordenada  $L^*$ , isto é, quanto mais escura a pele, maior é o valor da DFM proporcionalmente. O valor da coordenada  $L^*$  já foi avaliado em relação à dose eritematosa mínima, utilizada para avaliar a sensibilidade ao UVB, e é interessante que o mesmo parece ocorrer com o UVA, que foi avaliado nesse estudo (35).

Na prática parece possível definir grupos de cor conforme a variação encontrada e sugerir que nos pacientes com valores colorimétricos menores do que 53 houve uma variação de DFM entre 14 e 32. Mas, para validar esta relação, é necessária uma amostra maior.

É interessante que tanto a DFM, como a colorimetria separou a população estudada em três grupos bem definidos: tipos II e III, IV e V, e VI, o que certamente facilitará a elaboração de tabelas de dose. Dornelles, em relação à radiação ultravioleta B verificou que a colorimetria foi um instrumento bom para aferir o limiar de sensibilidade a queimaduras. Seu estudo também demonstrou que a população avaliada podia ser separada em dois grupos principais: indivíduos mais e menos sensíveis à radiação ultravioleta B (35).

Os resultados do presente estudo nos permitem concluir que a dose fototóxica mínima e os valores da coordenada  $L^*$  variam dentro do mesmo fototipo, com sobreposição entre os fototipos adjacentes, portanto, o fototipo é um indicador insatisfatório para definir a sensibilidade eritematosa ao tratamento com PUVA, por apresentar características subjetivas. A determinação da DFM é uma maneira mais precisa para determinar a sensibilidade eritematosa na terapia com PUVA, mas necessita ser determinada individualmente. Certamente, apesar de mais trabalhosa a determinação da DFM é factível e indicada, considerando as vantagens de poder estabelecer critérios mais adequados e ajustados individualmente. Os fototipos e a colorimetria complementam estes dados, formando um conjunto de elementos que mostram um retrato mais fidedigno do paciente e, a longo prazo, é provável que levarão a tratamentos mais curtos, mais eficazes e com menores efeitos colaterais.

**Agradecimentos**

Agradecemos à Vânia Naomi Hirakata, pelo apoio bioestatístico. Agradecemos ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao Centro de Estudos e Pesquisas Dermatológicas de Porto Alegre (CEPEDERM) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro viabilizador desse estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001; 26: 343-350.
2. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974; 291(23): 1207-1211.
3. Kostović K, Situm M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta clin Croar*. 2002; 41:103-112.
4. Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16 (1): 3-14.
5. Kovacs S. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(5): 647-666.
6. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2000; 18 (1): 79-89.
7. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PMM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1514-1521.
8. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K, et al. Skin tumours in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16 (1): 108-116.
9. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 108-112.
10. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet*. 1991; 338: 91-93.
11. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1582-1585.

12. Stern RS, Bagheri S, Nichols K and the PUVA Follow up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(1): 33-39.
13. Perkins W, Lamont D, MacKie RM. Cutaneous malignancy in males treated with photochemotherapy [letter]. *Lancet.* 1990; 336: 1248.
14. Chuang T-Y, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 173-177.
15. Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 515-519.
16. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. and the PUVA Follow-up Study. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90 (17): 1278-1284.
17. Stern RS and PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad dermatol.* 2001; 44: 755-761.
18. Sakuntabhai A, Farr PM, Diffey BL. PUVA erythematous sensitivity depends on plasma psoralen concentration and UVA sensitivity. *Br J Dermatol.* 1993; 128:561-565.
19. Mclelland J, Fisher C, Farr PM, Diffey BL, Cox NH. The relationship between plasma psoralen concentration and psoralen-UVA erythema. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 585-590.
20. Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 869-873.

21. Collins P, Wainwright NJ, Amarin I, Lakshmi pathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 248-254.
22. Ljunggren Bo, Bjellerup M, Carter MD. Dose-response relations in phototoxicity due to 8-methoxypsoralen and UV-A in man. *J Invest Dermatol.* 1981; 76 (2): 73-75.
23. Fitzpatrick, TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 869-871.
24. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977; 68 (6): 328-335.
25. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centers. *Lancet.* 1981; 18: 853-857.
26. Goldstein DP, Carter DM, Ljunggren Bo, Burkholder J. Minimal phototoxic doses and 8-MOP plasma levels in PUVA patients. *J Invest Dermatol.* 1982; 78(5): 429-433.
27. Yeo UC, Shin JH, Yang JM, Park KB, Kim MM, Bok HS, et al. Psoralen-ultraviolet A-induced erythema: sensitivity correlates with the concentrations of psoralen in suction blister fluid. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 733-739.
28. Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, Kammeyer A, Durocq M, Cario I. The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 812-816.
29. Serup J, Agnere T. Colorimetric quantification of erythema- a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol.* 1990; 15:267-272.



30. Minolta Co. Ltd. Precise color communication-color control from feeling to instrumentation. 1994. 14p.
31. Weatherall IL, Coombs BD. Skin color measurements in terms of CIELAB color space values. *J Invest Dermatol.* 1992; 99 (4): 468-473.
32. Nose T, Tsurumi K. Pharmacological studies on cutaneous inflammation induced by ultraviolet irradiation (1): quantification of erythema by reflectance colorimetry and correlation with cutaneous blood flow. *Japan. J. Pharmacol.* 1993; 62: 245-256.
33. Takiwaki H. Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations. *J Med Invest.* 1998; 44:121-126.
34. Andreassi L, Casini L, Simoni S, Bartalini P, Fimiani M. Measurement of cutaneous colour and assessment of skin type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990; 7(1): 20-24.
35. Dornelles SIT. Determinação da dose eritematosa mínima como marcador de risco e sensibilidade à radiação ultravioleta B [Dissertação de Mestrado]. Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
36. Andreassi L, Flori L. Practical applications of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol.* 1995; 13(4): 369-373.
37. Gupta AKG, Anderson TF. Psoraleno photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17 (5 Pt1): 703-734.
38. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1532-40.
39. Zanolli, M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 Suppl 2:78-86.

40. Abel EA. Acute and chronic side effects of PUVA therapy: clinical and histologic changes. In: Abel EA. *Photochemotherapy in Dermatology*. New York: Igaku-Schoin Medical Publishers Inc; 1992, p 207-223.
41. Herfst MJ, De Wolff FA. Intraindividual and interindividual variability in 8-methoxypsoralen kinetics and effect in psoriatic patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34 (1): 117-124.
42. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *B J Dermatol*. 1999; 140: 661-666.
43. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 417- 422.
44. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol*. 1993; 128:166-71.
45. Rafal ES, Hamilton TA, Gonzalez E. Comparison of minimal phototoxic dose and skin type for determining initial UVA dose in oral liquid methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1991; 97: 1048 –1052.
46. Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1991, p 93-131.
47. Ibbotson SH, Dawe RS, Farr PM. The Effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol*. 2001; 116 (5): 813-815.
48. Sakuntabhai A, Matthews JNS, Farr PM. Improved prediction of the minimal phototoxic dose in PUVA therapy. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 604-609.
49. Wolff K, Gschnait F, Hönigsmann H, Konrad K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 1977; 96: 1-10.

50. Siddiqui AH, Cormane RH. Initial photochemotherapy of psoriasis with orally administered 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA). *Br J Dermatol.* 1979; 100: 247-250.
51. Cox NH, Farr PM, Diffey BL. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol.* 1989; 125: 1653-1657.
52. Farr PM, Diffey BL. PUVA treatment of psoriasis in the United Kingdom. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 365-367.
53. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 252-258.
54. Stern RS. Members of the photochemotherapy follow-up study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med.* 1990; 322 (16): 1093-1097.
55. Basarab T, Millard TP, McGregor JM, Barker JNWN. Atypical pigmented lesions following extensive PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:135-137.
56. Rhodes AR, Harrist TJ, Momtaz-T K. The PUVA-induced pigmented macule a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 47-58.
57. Abel EA, Reid H, Wood C, HU C-H. PUVA-induced melanocytic atypia: Is it confined to PUVA lentiginos? *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13: 761-768.
58. Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF and the PUVA Follow-Up Study. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens plus ultraviolet A: a case report and the experience of the PUVA follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 67-76.

59. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoraleno) and ultraviolet a radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997; 336 (15): 1041-1045.
60. Rampen FHJ, Fleuren BAM, Boo de TM, Lemmens WAJG. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol.* 1988; 124: 885-888.
61. Rubegni P, Cevenini G, Flori ML, Fimiani M, Stanghellini E, Molinu A, et al. Relationship between skin color and sun exposure history: a statistical classification approach. *Photochem Photobiol.* 1997; 65 (2): 347-351.
62. Youn JL, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. Assessment of the usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow band UVB sensitivity in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003; 19: 261-264.
63. Bech-Thomsen N, Angelo HR, Wulf HC. Skin pigmentation as a predictor of minimal phototoxic dose after oral methoxsalen. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 464-468.

## TABELAS E FIGURAS

**Tabela 1:** Doses de UVA ( $J/cm^2$ ) em cada fototipo - estudo piloto

Fototipos	Doses de UVA								
II	0,5	1	2	3	4	4,5	5	5,5	
III e IV	1,5	3	4	5	6	7	9	10	
V e VI	5	6	8	10	12	14	16	18	

**Tabela 2:** Doses de UVA ( $J/cm^2$ ) em cada fototipo - fototeste

Fototipos	Doses de UVA											
II	2	3	4	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14
III	3	4	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14	16
IV	4,5	5	5,5	6	7	9	10	12	14	16	18	20
V	7	9	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
VI	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36

**Tabela 3:** Dose de 8-MOP utilizada na fotoquimioterapia de acordo com o peso do paciente

Peso (Kg)	8-MOP (mg)
< 30	10
30-50	20
51-65	30
66-80	40
81-90	50
91-115	60
>115	70

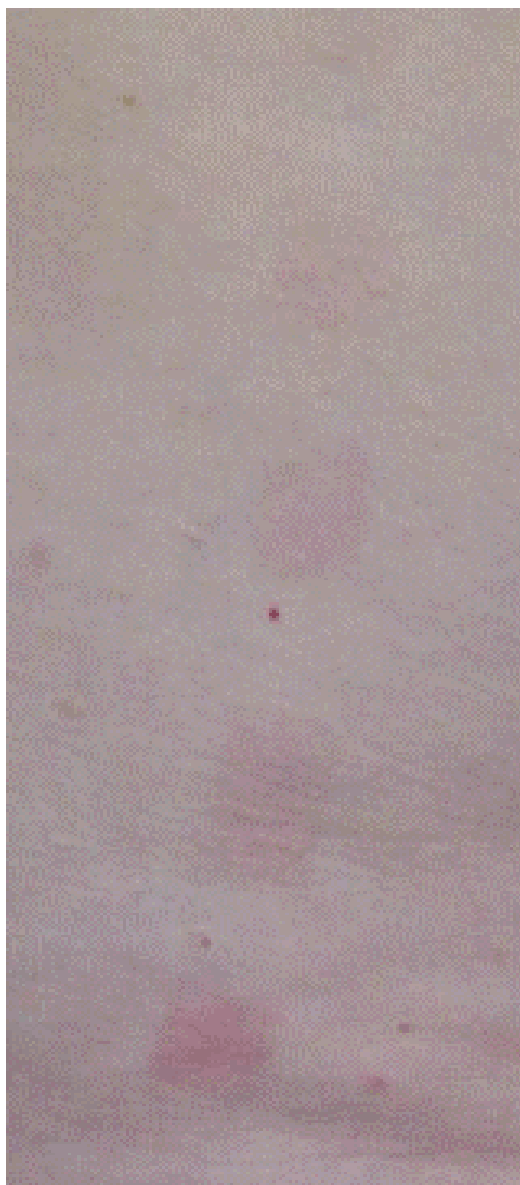
**Tabela 4:** Valores da coordenada L\* na região infra-axilar nos diferentes fototipos

Fototipo	Mínimo	Máximo	Média * (IC 95%)	Desvio Padrão
II	67,8	73	71,06 (69,6 - 72,5) <b>a</b>	1,98
III	58,4	73,9	66,73 (63,8 - 69,6) <b>a</b>	4,32
IV	54,6	63,8	59,92 (57,7- 62,2) <b>b</b>	3,15
V	49,7	62,5	55,70 (51,7- 59,7) <b>b</b>	5,22
VI	33,7	52,3	43,26 (38 - 48,6) <b>c</b>	6,89

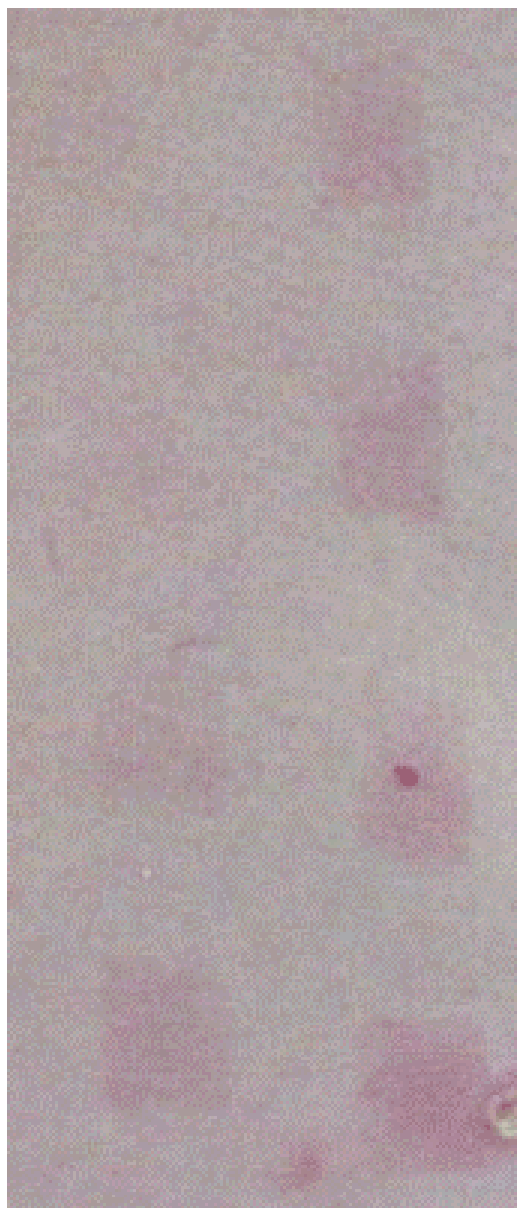
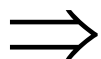
Nota: Análise de Variâncias:  $p < 0,001$ .

\* Letras iguais indicam que não existe diferença estatisticamente significativa pelo teste de comparações múltiplas de Tukey ( $\alpha = 0,05$ ) ( $p \geq 0,05$ ).

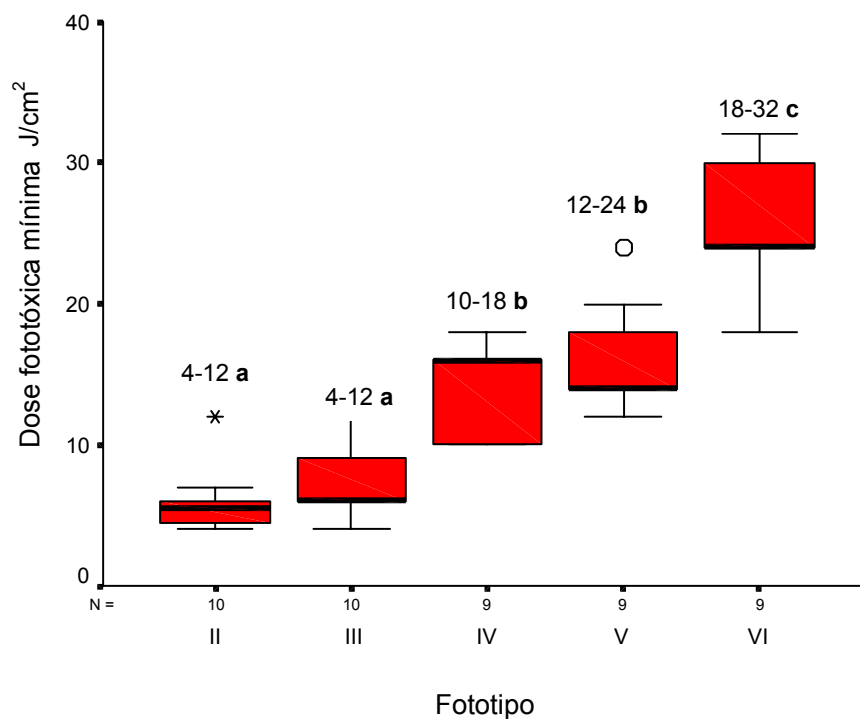
**Figura 1:** Eritema da dose fototóxica mínima na região infra-axilar, fototipo IV



**Figura 2:** Eritema da dose fototóxica mínima na região infra-axilar, fototipo III



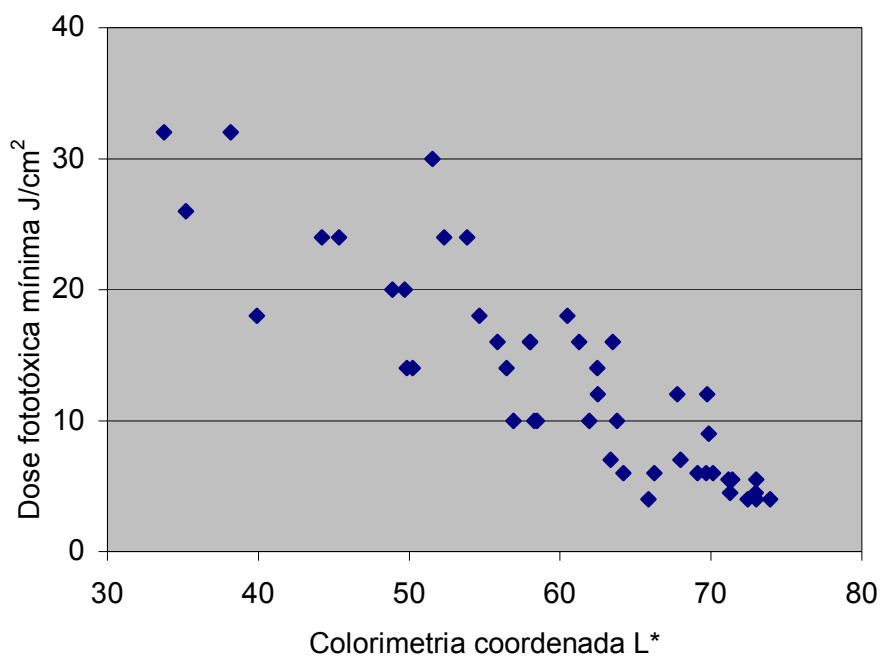




**Figura 3:** Valores das doses fototóxicas mínimas nos diversos fototipos.

As caixas coloridas representam os intervalos inter-quartílios (Q3-Q1); a linha horizontal da caixa colorida representa a mediana; as linhas paralelas às caixas coloridas representam os valores extremos. Nota: Análise de Variâncias:  $p < 0,001$ .

\* Letras iguais indicam que não existe diferença estatisticamente significativa pelo teste de comparações múltiplas de Tukey ( $\alpha = 0,05$ ) ( $p \geq 0,05$ ).



**Figura 4:** Gráfico de dispersão de pontos dos valores da dose fototóxica mínima

## ANEXO 1

Classificação por fototipos da pele humana, segundo Fitzpatrick (23)

Fototipo	Cor da pele não exposta	História de bronzeamento e queimadura
I	Branca	Sempre queima facilmente, nunca bronzeia
II	Branca	Sempre queima facilmente, bronzeia minimamente
III	Branca	Queima minimamente, bronzeia gradual e uniformemente
IV	Marrom clara	Queima minimamente, sempre bronzeia bem (moderadamente castanha)
V	Marrom	Raramente queima, bronzeia intensamente (castanha escura)
VI	Marrom escura ou preta	Nunca queima, bronzeia profusamente

**ANEXO 2****QUESTIONÁRIO**

•Nº DO PROTOCOLO : \_\_\_\_\_

•Nº DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

•DATA : \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE ANAMNESE E EXAME DERMATOLÓGICO**

1•NOME DO PACIENTE : \_\_\_\_\_

2•PESO \_\_\_\_\_

3• DOSE DE 8MOP \_\_\_\_\_

4•SEXO : ( 1 ) masculino ( 2 ) feminino

5•DATA DE NASCIMENTO : \_\_\_\_\_ 6• IDADE: \_\_\_\_\_

7•ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

8•TELEFONE : \_\_\_\_\_

9•PROCEDÊNCIA : ( 1 ) Porto Alegre ( 2 ) outro \_\_\_\_\_

10•NATURALIDADE: \_\_\_\_\_

11•PROFISSÃO : \_\_\_\_\_

12•HISTÓRIA PESSOAL DE NEOPLASIA CUTÂNEA MALIGNA :

Tipo: ( 1 ) Melanoma ( 2 ) Não melanoma ( 9 ) Não

13•HISTÓRIA FAMILIAR DE NEOPLASIA CUTÂNEA MALIGNA :

Tipo: ( 1 ) Melanoma ( 2 ) Não melanoma ( 9 ) Não

14•Grau de parentesco : \_\_\_\_\_

**EXAME DERMATOLÓGICO**

**15•COR DA PELE :** ( 1 ) branca ( 2 ) preta ( 3 ) parda  
( 4 ) amarela ( 5 ) indígena

**16•CABELOS :** ( 1 ) loiros ( 2 ) ruivos ( 3 ) castanhos ( 4 ) pretos

**17•OLHOS :** ( 1 ) verdes ( 2 ) azuis ( 3 ) castanhos ( 4 ) pretos

**18•FOTOTIPO :**

- ( 1 ) sempre queima facilmente, nunca bronzeia
- ( 2 ) sempre queima facilmente, bronzeia minimamente
- ( 3 ) queima facilmente, bronzeia gradual e uniformemente c/ pouca intensidade
- ( 4 ) queima minimamente, sempre bronzeia bem
- ( 5 ) raramente queima, bronzeia abundantemente ( mulato )
- ( 6 ) nunca queima, bronzeia profusamente ( preto )

**19•PRESENÇA DE NEVOS MELANOCÍTICOS :** ( 1 ) sim ( 2 ) não

**20•NEVOS MELANOCÍTICOS:**

em áreas cobertas ( 1 ) nenhum ( 2 ) de 0 a 10 ( 3 ) de 11 a 20  
( 4 ) de 21 a 30 ( 5 ) de 31 a 40 ( 6 ) + de 40

**21•NEVOS MELANOCÍTICOS**

em áreas descobertas ( 1 ) nenhum ( 2 ) de 0 a 10 ( 3 ) de 11 a 20  
( 4 ) de 21 a 30 ( 5 ) de 31 a 40 ( 6 ) + de 40

**22•PRESENÇA DE CERATOSES ACTÍNICAS :** ( 1 ) sim ( 2 ) não

**•CERATOSES ACTÍNICAS EM:**

- ( 1 ) até 5 lesões ( 2 ) 6 - 10 lesões
- ( 3 ) 11 – 20 lesões ( 4 ) mais de 20 lesões

**23• Face ( ) 24• Ms Ss ( ) 25• Msls ( ) 26•Tronco ( )**

**27•EFÉLIDES :** ( 1 ) sim ( 2 ) não

**28•**QUEILITE ACTÍNICA CRÔNICA: ( 1 ) sim ( 2 ) não

**29•**PRESENÇA DE NEOPLASIA CUTÂNEA MALIGNA : ( 1 ) sim ( 2 ) não

**30•**Tipo: ( 1 ) Melanoma ( 2 ) Não melanoma ( 3 ) outro

### APLICAÇÃO DO MÉTODO

**PRIMEIRA VISITA** DATA \_\_\_\_\_

**SEGUNDA VISITA** DATA \_\_\_\_\_

Registro do colorímetro:

**AXILA** ( ) esquerda ( ) direita **1ª medida** - L\* \_\_\_\_\_ a\* \_\_\_\_\_ b\* \_\_\_\_\_

**EXAMES:** TGO \_\_\_\_\_ TGP \_\_\_\_\_ FA \_\_\_\_\_

BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ BI \_\_\_\_\_

Creatinina \_\_\_\_\_ FAN \_\_\_\_\_  $\beta$ - HCG \_\_\_\_\_

Ht \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Leuc. \_\_\_\_\_

**TERCEIRA VISITA** DATA \_\_\_\_\_ **Horário ingestão 8 MOP** \_\_\_\_\_

Aplicações: Axila ( ) esquerda ( ) direita **Horário teste** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**QUARTA VISITA** DATA \_\_\_\_\_

### DOSE FOTOTÓXICA MÍNIMA

( ) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

( ) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

( ) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

( ) \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_

### ANEXO 3

#### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

**JUSTIFICATIVA:** A fototerapia é altamente efetiva em várias doenças dermatológicas, entre elas o vitiligo, psoríase, prurido e eczemas. A exposição à radiação ultravioleta A (UVA), a longo prazo, pode ocasionar câncer de pele. Existem remédios como o 8 metoxipsoraleno que aumentam a sensibilidade da pele à radiação, aumentando a eficácia da fototerapia. Chamamos de dose fototóxica mínima a menor dose de radiação UVA associada a menor dose do medicamento que desencadeie uma reação vermelha na pele. A sua determinação é importante para iniciarmos a fototerapia na melhor dose indicada para cada tipo de pele, com isso diminuindo o tempo de exposição à radiação UVA e atingindo melhora da doença da pele mais rapidamente.

**OBJETIVO:** Determinar a dose fototóxica mínima para os pacientes que iniciarão fototerapia.

**CARACTERÍSTICAS:** Neste estudo será utilizado um medicamento, o 8 metoxipsoraleno (8MOP), que pode ser utilizado em crianças e adultos. É um medicamento que deixa a pele mais sensível à radiação UVA (RUVA). Esse medicamento é ingerido duas horas antes do paciente ser exposto à RUVA em doses diferentes na região abaixo da axila, para determinarmos qual a dose que causa reação vermelha na pele, naquele ponto que recebe a radiação.

Os participantes do estudo deverão comparecer no ambulatório 4 vezes em um intervalo de 30 dias. Na primeira visita será determinado o tipo de pele do paciente e serão solicitados exames de sangue, no local da retirada do sangue poderá ficar um pequeno

hematoma temporário. Na segunda visita, 10 dias após, o paciente receberá o medicamento 8-MOP e será orientado que durante as 24 horas após tomar o medicamento deverá fazer proteção solar utilizando óculos escuros e filtro solar FPS 20 em todas áreas da pele expostas ao sol. Na terceira visita, 2 dias após, receberá irradiação UVA em doses diferentes de acordo com seu tipo de pele, em 12 quadrados de 1,5 cm de largura na região abaixo da axila. Na quarta visita, 3 dias após, será realizada a leitura da resposta e o paciente será orientado para acompanhamento e realização da fototerapia no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O paciente receberá o medicamento para a realização do fototeste.

Os efeitos colaterais agudos da fototerapia podem ser: náuseas, vômitos, coceira, hematomas embaixo da unha, lesões tipo espinhas, surgimento de pêlos na face e queimaduras. O risco de sua ocorrência é mínimo, pois as doses a serem utilizadas já são calculadas para evitar que aconteçam na grande maioria da população. Mesmo que sucedam, são transitórios e desaparecem com o tempo após a suspensão do medicamento. Os estudos não mostraram alterações nos olhos, mas a proteção com óculos está indicada.

Declaro que fui detalhadamente informado sobre as características do estudo do qual farei parte: “DETERMINAÇÃO DA DOSE FOTOTÓXICA MÍNIMA NA TERAPIA COM PSORALENO E UVA ( PUVA).” Comprometo-me a comparecer regularmente nas datas aprazadas e a colaborar com a realização dos testes referidos, podendo abandonar o projeto a qualquer momento, sem prejuízo do meu tratamento junto a este hospital.

NOME:.....

ASSINATURA:.....

RESPONSÁVEL (para menores de 18 anos):.....

ASSINATURA:.....



DATA:..... PESQUISADOR:.....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristine Kloeckner Kraemer

HCPA SERVIÇO DE DERMATOLOGIA - ZONA 13 - FONE:3316-8570

## ANEXO 4

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Você está sendo convidado a participar como voluntário do projeto de pesquisa “ DETERMINAÇÃO DA DOSE FOTOTÓXICA MÍNIMA NA TERAPIA COM PSORALENO E UVA (PUVA)”, apesar de não apresentar doença cutânea no momento que indique a realização de fototerapia.

**JUSTIFICATIVA:** A fototerapia é altamente efetiva em várias doenças dermatológicas, entre elas o vitiligo, psoríase, prurido e eczemas. A exposição à radiação ultravioleta A (UVA), a longo prazo, pode ocasionar câncer de pele. Existem remédios como o 8 metoxipsoraleno que aumentam a sensibilidade da pele à radiação, aumentando a eficácia da fototerapia. Chamamos de dose fototóxica mínima a menor dose de radiação UVA associada a menor dose do medicamento que desencadeie uma reação vermelha na pele. A sua determinação é importante para iniciarmos a fototerapia na melhor dose indicada para cada tipo de pele, com isso diminuindo o tempo de exposição à radiação UVA e atingindo melhora da doença da pele mais rapidamente.

**OBJETIVO:** Determinar a dose fototóxica mínima para os pacientes que iniciarão fototerapia.

**CARACTERÍSTICAS:** Neste estudo será utilizado um medicamento, o 8 metoxipsoraleno (8MOP), que pode ser utilizado em crianças e adultos. É um medicamento que deixa a pele mais sensível à radiação UVA (RUVA). Esse medicamento é ingerido duas horas antes do paciente ser exposto à RUVA em doses diferentes na região abaixo da axila,

para determinarmos qual a dose que causa reação vermelha na pele, naquele ponto que recebe a radiação.

Os participantes do estudo deverão comparecer no ambulatório 4 vezes em um intervalo de 30 dias. Na primeira visita será determinado o tipo de pele do paciente e serão solicitados exames de sangue, no local da retirada do sangue poderá ficar um pequeno hematoma temporário. Na segunda visita, 10 dias após, o paciente receberá o medicamento 8-MOP e será orientado que durante as 24 horas após tomar o medicamento deverá fazer proteção solar utilizando óculos escuros e filtro solar FPS 20 em todas áreas da pele expostas ao sol. Na terceira visita, 2 dias após, receberá irradiação UVA em doses diferentes de acordo com seu tipo de pele, em 12 quadrados de 1,5 cm de largura na região abaixo da axila. Na quarta visita, 3 dias após, será realizada a leitura da resposta e o paciente será orientado para acompanhamento e realização da fototerapia no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O paciente receberá o medicamento para a realização do fototeste.

Os efeitos colaterais agudos da fototerapia podem ser: náuseas, vômitos, coceira, hematomas embaixo da unha, lesões tipo espinhas, surgimento de pêlos na face e queimaduras. O risco de sua ocorrência é mínimo, pois as doses a serem utilizadas já são calculadas para evitar que aconteçam na grande maioria da população. Mesmo que sucedam, são transitórios e desaparecem com o tempo após a suspensão do medicamento. Os estudos não mostraram alterações nos olhos, mas a proteção com óculos está indicada.

Declaro que fui detalhadamente informado sobre as características do estudo do qual farei parte: “DETERMINAÇÃO DA DOSE FOTOTÓXICA MÍNIMA NA TERAPIA COM PSORALENO E UVA ( PUVA).”

Comprometo-me a comparecer regularmente nas datas aprazadas e a colaborar com a realização dos testes referidos, podendo abandonar o projeto a qualquer momento, sem prejuízo do meu tratamento junto a este hospital.

NOME:.....

ASSINATURA:.....

RESPONSÁVEL (para menores de 18 anos):.....

.....

ASSINATURA:.....

DATA:.....

PESQUISADOR:.....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cristine Kloeckner Kraemer

HCPA SERVIÇO DE DERMATOLOGIA - ZONA 13 - FONE:3316-8570

## ANEXO 5

Características demográficas, mensuração da coordenada L\* e dose fototóxica mínima na população estudada

Paciente	Sexo	Idade	Fototipo	Cor da pele	Doença	Colorimetria (coordenada L*)	DFM
1	F	35	VI	Preta	Vitiligo	39,91	18
2	F	42	III	Branca	Vitiligo	73,93	4
3	F	42	IV	Branca	Vitiligo	61,93	10
4	M	33	VI	Preto	Voluntário	38,17	32
5	M	13	IV	Branco	Vitiligo	54,65	18
6	M	43	VI	Preto	Voluntário	35,19	26
7	M	43	V	Pardo	Psoríase	62,49	12
8	F	40	V	Pardo	Vitiligo	60,47	18
9	F	22	II	Branca	Psoríase	71,4	5,5
10	F	14	III	Branca	Psoríase	69,85	9
11	F	22	IV	Branca	Psoríase	61,25	16
12	F	54	IV	Branca	Psoríase	62,97	Não
13	F	55	IV	Branca	Vitiligo	63,77	10
14	M	22	IV	Branco	Dermatite atópica	56,92	10
15	F	16	III	Branca	Pitiríase alba	69,1	6
16	F	38	V	Parda	Vitiligo	50,23	14
17	F	15	VI	Preta	Vitiligo	45,36	24
18	M	23	II	Branco	Voluntário	71,17	5,5
19	F	54	III	Branca	Vitiligo	66,24	6
20	F	53	IV	Branca	Vitiligo	57,99	16
21	F	31	III	Branca	Vitiligo	70,14	6
22	F	41	V	Parda	Vitiligo	62,46	14
23	F	59	III	Branca	Vitiligo	64,2	6
24	M	64	III	Branco	Psoríase	63,19	Não
25	M	43	III	Branco	Psoríase	65,84	4

26	F	59	II	Branca	Vitiligo	72,42	4
27	F	46	VI	Preta	Voluntária	33,75	32
28	M	33	III	Branco	Psoríase	69,73	12
29	F	51	IV	Branca	Pitiríase liquenóide	58	16
30	F	43	II	Branca	Voluntária	72,99	5,5
31	F	48	IV	Branca	Psoríase	63,5	16
32	M	58	III	Branco	Psoríase	63,34	7
33	F	61	VI	Preta	Vitiligo	51,55	30
34	M	53	V	Pardo	Psoríase	49,7	20
35	F	76	VI	Preta	Psoríase	52,3	24
36	F	14	V	Parda	Psoríase	56,44	14
37	M	51	V	Pardo	Vitiligo	49,85	14
38	M	30	III	Branco	Psoríase	58,48	10
39	F	23	II	Branca	Voluntária	67,78	12
40	F	29	II	Branca	Voluntária	71,27	4,5
41	F	24	II	Branca	Voluntária	72,99	4
42	F	25	II	Branca	Voluntária	67,96	7
43	F	25	IV	Branca	Psoríase	58,29	10
44	F	28	II	Branca	Voluntária	72,98	4,5
45	M	62	V	Pardo	Vitiligo	53,84	24
46	F	16	V	Parda	Psoríase	55,86	16
47	F	59	VI	Preta	Voluntária	44,22	24
48	F	47	VI	Preta	Voluntária	48,9	20
49	F	23	II	Branca	Voluntária	69,67	6