



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Fototerapia^{☆,☆☆}

Norami de Moura Barros ^{ID}*, Lissiê Lunardi Sbroglio ^{ID},
 Maria de Oliveira Buffara ^{ID}, Jessica Lana Conceição e Silva Baka ^{ID},
 Allen de Souza Pessoa ^{ID} e Luna Azulay-Abulafia ^{ID}



Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 3 de dezembro de 2019; aceito em 2 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Fototerapia;
 Terapia PUVA;
 Terapia ultravioleta

Resumo Dentre todas as modalidades terapêuticas disponíveis na Dermatologia, poucas têm a história, a eficácia e a segurança da fototerapia. Helioterapia, UVB NB, PUVA e UVA1 são os tipos de fototerapia mais realizados atualmente. Embora seja indicada mais frequentemente para o tratamento da psoríase, a fototerapia é utilizada para dermatite atópica, vitiligo, linfoma cutâneo de células-T, esclerose cutânea, entre outros. Antes da indicação, deve-se realizar uma avaliação completa do paciente. Possíveis contraindicações devem ser ativamente pesquisadas, e é imprescindível avaliar se o paciente poderá comparecer ao centro de tratamento no mínimo duas vezes por semana. A necessidade de deslocamento frequente é uma das principais limitações do método. Em geral, essa terapêutica ocorre em associação a outros tratamentos: medicações tópicas ou sistêmicas. Manter o acompanhamento regular do paciente é essencial para identificar e tratar possíveis efeitos adversos. A fototerapia é reconhecida por seus benefícios e deve ser considerada sempre que possível.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A fototerapia consiste no uso terapêutico da radiação ultravioleta (UV). Ela pode ser realizada com exposição à luz solar, à radiação ultravioleta A (UVA) ou à ultravioleta B (UVB). Os comprimentos de onda administrados e as dosagens da radiação UV variam de acordo com sua indicação.¹

A radiação ultravioleta (RUV) abrange comprimentos de onda que variam de 200 a 400 nm. Ela é dividida em:

UVA (320-400 nm), subdividida em UVA2 (320-340 nm) e UVA1 (340-400 nm).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.03.001>

☆ Como citar este artigo: Barros NM, Sbroglio LL, Buffara MO, Baka JLCS, Pessoa AS, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. An Bras Dermatol. 2021;96:397–407.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: norami.barros@gmail.com (N.M. Barros).

UVB, subdividida em UVB de banda larga (290-320 nm) e UVB de banda estreita ou narrowband (UVB NB) de 311 a 313 nm.²

UVC (200-290 nm), que é bloqueada pela camada de ozônio e pelo oxigênio da atmosfera e que não é utilizada para fototerapia.¹

Os benefícios da fototerapia são reconhecidos desde o século XX a.C. Embora a psoríase seja a indicação mais frequente, a fototerapia tem sido utilizada com sucesso em diversas outras dermatoses, como dermatite atópica, vitiligo, linfoma cutâneo de células-T, esclerose cutânea, entre outras. Utilizando exposições controladas e repetidas de UV, é possível induzir a regressão ou controlar a evolução dessas dermatoses.³

Na maioria das vezes, a fototerapia é utilizada em associação com medicamentos tópicos ou sistêmicos visando maior controle da doença.⁴

Como qualquer terapia, ela apresenta efeitos colaterais. Na maioria das vezes, são agudos e transitórios, incluindo eritema e queimaduras; recomenda-se atenção a possíveis eventos adversos durante o tratamento.⁴

A acessibilidade à unidade de fototerapia constitui um importante fator limitante à utilização desse tipo de tratamento, apesar do grau de satisfação relatado pelos usuários.⁵

Histórico

Durante muitos séculos, o tratamento com luz solar ou helioterapia foi instituído para o tratamento de doenças cutâneas. Há 3.500 anos, no Egito e na Índia, havia o hábito de utilizar extratos vegetais ou sementes, com posterior exposição ao sol, para o tratamento de doenças da pele.⁶

No século XIX, teve início a era moderna do uso da luz. Downes e Blunt, em 1877, publicaram resultados de pesquisas em que a exposição à luz inibia o crescimento fúngico e bacteriano.⁷

Já no século XX, a fototerapia foi reconhecida como ciência médica após Niels Finsen receber o Prêmio Nobel de Medicina, em 1903. Vinte anos depois, William Henry Goeckerman iniciou o uso de uma lâmpada que emitia principalmente UVB, aliada ao coaltar para o tratamento de psoríase. Esse tratamento se tornou muito popular, e foi usado por décadas.^{6,7}

O aumento da evidência da eficácia da fototerapia ocorreu a partir de 1947, com o isolamento do 8-metoxipsoraleno (8-MOP) e do 5-metoxipsoraleno (5-MOP), derivados da flor *Ammi Majus* Linn.⁷

Há relatos do uso dessa planta, desde o século XIII, quando o médico árabe Ibn-al-Bitar mencionou em seu livro "Mofradat El-Adwiya" os efeitos da ingestão de extratos de *Ammi Majus* seguido da exposição à luz solar para repigmentação do vitiligo. Esse tratamento foi a maneira mais antiga do que hoje é chamado de fotoquimioterapia, modalidade definida como a ingestão de um psoraleno seguida de exposição à UVA (320-400 nm). Em 1974, o termo PUVA (psoraleno ultravioleta A) foi cunhado por Thomas B. Fitzpatrick e John Parrish para denominar essa modalidade terapêutica.⁷

O desenvolvimento da fotoquimioterapia com PUVA abriu caminho para a pesquisa de novas modalidades. A radiação

UVB NB (311-313 nm) foi descoberta em 1988, substituindo gradualmente a UVB de banda larga (290-320 nm).⁶

A fototerapia começou a ser utilizada no Brasil na década de 1980. Foi também naquela década que uma nova forma de fototerapia foi introduzida, a fotoquimioterapia extracorpórea, inicialmente para o tratamento de linfoma cutâneo de células-T eritrodérmico.⁸

Um grande avanço no campo da fototerapia foi o desenvolvimento das lâmpadas de UVA1 (340-400 nm), no início da década de 1990. Utilizada principalmente para o tratamento da dermatite atópica e esclerodermia, essa modalidade dispensa o uso de psoraleno, graças ao seu maior poder de penetração.⁹

Mais recentemente, em 1997, a fototerapia com o excimer laser (UVB - 308 nm), um subtipo de UVB NB, foi introduzida para o tratamento da psoríase e atualmente é utilizada em outras doenças, como o vitiligo.^{2,6}

Desde a helioterapia praticada no Antigo Egito até o desenvolvimento do excimer laser, a fototerapia esteve presente no arsenal terapêutico da Dermatologia, consolidando sua importância na prática clínica.

Mecanismo de ação

A RUV é absorvida pelos cromóforos (moléculas com capacidade de absorver determinados comprimentos de onda), como DNA, nucleotídeos, lipídios, aminoácidos, ácido transurocânico e melanina. A RUV provoca modificações na estrutura e na função dos cromóforos. As moléculas assim modificadas passam a ser denominadas fotoprodutos, os quais participam de apoptose, inflamação, imunossupressão e fotocarcinogênese.¹

A profundidade atingida na pele por cada radiação depende diretamente do seu comprimento de onda. A radiação UVB (banda larga e UVB NB) apresenta comprimento mais curto, e é absorvida pela epiderme e porção superficial da derme. Já as ondas de UVA (1 e 2) têm comprimento mais longo, penetrando até a derme.¹

Tanto a UVA (PUVA ou UVA1) quanto a UVB (banda larga e UVB NB) apresentam efeitos imunossupressores e antiproliferativos.¹

A redução do número de macrófagos, a inibição da produção de citocinas inflamatórias (IL-2, IL-8, IL-9, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α e IFN- γ) e a indução da IL-10 (citocina imunossupressora) podem ocorrer nos dois espectros de RUV e contribuem para o efeito anti-inflamatório da fototerapia.¹

Apesar de ainda haver lacunas de conhecimento a respeito dos mecanismos de ação da RUV, podemos separar didaticamente os efeitos mais característicos da UVB (banda larga e UVB NB) e da UVA, subdividida neste tópico em PUVA e UVA1.

UVB (de banda larga, UVB NB e excimer laser):

- Induz a apoptose de queratinócitos e de células-T por meio de alteração molecular direta no DNA e, por conseguinte, causa inibição de sua transcrição e interrompe o ciclo celular.
- Promove a conversão do ácido transurocânico (trans-UCA) em ácido cis-urocânico (cis-UCA), o que leva à inibição

da hipersensibilidade de contato, além de prejudicar a função e reduzir a quantidade de células apresentadoras de antígenos.

- Reduz o número de células natural killer.
- Intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio, levando ao aumento da síntese e atividade de enzimas do sistema antioxidante celular, o que modifica o padrão de reação imune.^{1,3}

UVA (PUVA e UVA1)

O comprimento de onda UVA não é tão facilmente absorvido pela molécula de DNA. Age, principalmente, por meio de outros cromóforos, gerando radicais livres (espécies reativas de oxigênio), que causam dano indireto ao material genético, promovendo a degradação do DNA.⁹

PUVA

- Realizada sempre após a administração de psoralenos, compostos furocumarínicos que agem como cromóforos para a UVA. Após a exposição à UVA, eles absorvem fótons, tornam-se ativados e ligam-se covalentemente às bases de DNA. Assim, formam pares de ligações cruzadas, as quais têm efeito antiproliferativo, antiangiogênico e apoptótico.³
- Estimula a melanogênese, embora o mecanismo de ação não seja conhecido.³
- Induz a apoptose das células T infiltradas na pele.³
- Induz a expressão da colagenase-1 em fibroblastos dérmicos.³
- Reduz a síntese de colágeno I e III, levando a um efeito antifibrótico.³

UVA1

- Evita os danos diretos ao DNA, já que apresenta a energia mais baixa dentro do espectro UV.⁹
- Induz a apoptose de linfócitos, mastócitos e células de Langerhans.⁹
- Inibe a expressão de citocinas associadas à resposta Th2, como IL-5, IL-13 e IL-31.⁹
- Reduz os níveis de colágeno e de hidroxiprolina, de maneira proporcional à dose utilizada.¹⁰
- Ativa as colagenases que participam da degradação do colágeno dérmico.⁹
- Modifica a qualidade do colágeno, reduzindo sua densidade.¹⁰
- Inibe a atividade dos fibroblastos.¹⁰

Na esclerodermia, pode induzir neovascularização e diminuição da apoptose das células endoteliais. Esse fator, associado aos outros mecanismos de ação citados anteriormente, faz com que a UVA1 seja frequentemente prescrita para doenças cutâneas esclerosantes.¹⁰

É importante frisar que os efeitos da RUV no corpo humano não mudam abruptamente de um espectro para o outro. Na verdade, esses efeitos vão mudando continuamente de um comprimento de onda para outro e podem, inclusive, se somar.⁹

Tipos de fototerapia

UVA

Os raios UVA (320-400 nm) são subdivididos em:

UVA1 (340-400 nm), que atinge a epiderme, os componentes dérmicos médios e profundos, especialmente vasos sanguíneos.³

UVA2 (320-340 nm), que se assemelha à UVB, com penetração mais superficial.³

PUVA

Antes do desenvolvimento das lâmpadas de UVA1, a fototerapia com UVA usada era a PUVA, um método que por definição exige o uso de psoralenos. O psoraleno é uma substância fotossensibilizante que pode ser utilizada sistemicamente via oral (cápsula) ou topicamente. Esta última pode empregar o psoraleno em creme, solução alcoólica, emulsão ou diluído (em banho de corpo inteiro ou parcial).⁴ Para pacientes que apresentam intolerância gástrica, existe a possibilidade do uso sistêmico do psoraleno por via retal (supositório).¹¹

O tratamento com PUVA sistêmico (oral ou retal) envolve o uso do metoxipsoraleno duas horas antes da exposição à radiação UVA, geralmente realizado duas a três vezes por semana. A dose de radiação é aumentada progressivamente até ocorrer uma reação eritematosa leve. Após a sessão, é necessário manter fotoproteção cutânea e ocular por 24 horas.^{11,12}

A terapia tópica com PUVA (aplicando o psoraleno em creme, solução ou emulsão somente nas lesões) é uma opção no caso de dermatoses localizadas. Esse uso, apesar de menos prático para o paciente, evita os efeitos colaterais gastrointestinais da medicação via oral.¹²

Banho PUVA (Bath PUVA)

O banho PUVA é uma fototerapia tópica tão eficaz quanto a terapia oral com PUVA. É uma boa opção para pacientes com lesões extensas, mas com contraindicação à terapia sistêmica. A técnica consiste na exposição à radiação UVA após o paciente ter tomado banho em banheira contendo 100 L de água morna e 37,5 mL de 8-MOP a 1%.¹³ O 8-MOP é mais solúvel na água, possibilitando que o efeito fototóxico desapareça rapidamente após o tratamento, com o enxágue em água corrente, sem necessidade de medidas de fotoproteção após a sessão.¹⁴ O banho PUVA é indicado principalmente para psoríase em placas moderada a grave e dermatoses crônicas da região palmoplantar.¹³

UVA1

A fototerapia com UVA1, diferente da PUVA, omite a UVA2 e não necessita do uso de psoralenos.⁴

É dividida em três faixas de energia:

- Baixa dose: 10-20 J/cm²
- Dose intermediária: > 20-70 J/cm²
- Alta dose: > 70-130 J/cm².⁴

Essa modalidade era pouco utilizada pela maioria dos departamentos de Dermatologia no mundo, pois implicava em alta emissão de calor e tempo prolongado de exposição.^{1,4} As lâmpadas eram de halogenetos metálicos de alta emissão (Sellamed 4000W, SellasMedizinischeGeräteGmbH, Ennepetal, Alemanha), inexistentes no Brasil. Emitiam altas doses de energia (130 J/cm² em dose única), estando em desuso.⁴ Atualmente, no Brasil, existe um tipo de lâmpada UVA-1 que ameniza essas desvantagens. São as lâmpadas fluorescentes UVA-1 comercializadas pela Philips (TL10R 100W, Philips).

A aplicação do UVA1 tem protocolos que mudam de acordo com a doença a ser tratada, mas geralmente é realizada três a cinco vezes por semana, com doses que se iniciam entre 20-30 J/cm², com aumento progressivo.¹²

O tempo de exposição durante a sessão é calculado pela razão entre o número de Joules e a potência de emissão da lâmpada, avaliada pelo radiômetro em mW. Como exemplo, considerando que as lâmpadas atuais de UVA1 emitam 20 mW, para calcular o tempo de exposição do paciente, recebendo 0,5 J/cm², primeiro transformamos 0,5 J em 500 mJ, e a seguir dividimos a dose desejada de 500 mJ por 20 mW, o que resulta em 25 segundos.¹⁵

É essencial o uso do radiômetro, que informa quantos mW a lâmpada emite. Como as lâmpadas vão perdendo a capacidade de emissão, isso implica em reajuste da dose e aumento do tempo de exposição, e uma troca periódica das lâmpadas é necessária.¹⁵ Isso é válido para todo tipo de fototerapia.

A UVA1 é uma boa opção para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes. O tratamento pode ser realizado exclusivamente por essa modalidade ou em associação com terapias convencionais. Pode ser realizado em crianças, gestantes e pacientes com contra-indicação ao uso de psoralenos (não utilizados nessa modalidade).¹²

A UVA1 tem menos efeitos adversos que a PUVA, pois omite a UVA2 que, como a UVB, tem a capacidade de provocar eritema e carcinogênese.³

UVB

A radiação UVB corresponde aos comprimentos de onda entre 290 e 320 nm. É dividida em UVB de banda larga (290-320 nm) e UVB NB (311-313 nm). É indicada para psoríase, dermatite atópica, prurido renal e hepático, parapsoríase, micose fungoide, vitiligo, doença enxerto-versus-hospedeiro aguda e crônica, entre outras. Como não envolve a administração de psoralenos, pode ser indicada para crianças e gestantes.^{4,16,17}

Atualmente, a UVB de banda larga está em desuso. A maioria dos centros faz uso da UVB NB, que apresenta eficácia superior à UVB de banda larga principalmente no tratamento de psoríase, dermatite atópica e vitiligo, com menor potencial de gerar eventos adversos.^{4,18} A dose de UVB NB necessária para causar hiperplasia, edema, queimadura e depleção de células de Langerhans é cinco a 10 vezes maior que a dose de UVB de banda larga.¹⁶

O tratamento com UVB (de banda larga e UVB NB) pode ser aplicado de três a seis vezes por semana.⁴ Entretanto, na maioria dos centros, é realizada de duas a três vezes por semana.

Existem duas maneiras de se determinar a dose inicial de radiação:

1. Determinação da dose eritematosa mínima (DEM): quantidade de irradiação mínima necessária para causar eritema. Início da terapia com dose de radiação de 70% da DEM. Esse método está em desuso em decorrência de suas limitações práticas.⁴
2. Início da terapia com dose padrão de radiação segundo o fototipo do paciente. Esse método é o mais utilizado atualmente.⁴

Após a definição da dose inicial, a cada uma ou duas sessões a dose de radiação é aumentada em 10% a 30% até que haja um eritema assintomático. O pico da reação eritematosa ocorre entre 12 e 24 horas após exposição à radiação. A proteção ocular é fundamental, mas somente durante a sessão de fototerapia.^{4,16}

Diante da ocorrência de reincidência ou piora da doença, deve-se aumentar a frequência do tratamento e, em alguns casos, elevar a dose de acordo com a tolerância de cada paciente. Ao atingir a remissão, em geral não é indicada terapia de manutenção, com exceção da micose fungoide, que pode necessitar de tratamento prolongado visando manter o controle da doença.⁴

Outros tipos de fototerapia

Excimer laser e lâmpada

Esse modelo de fototerapia foi introduzido no arsenal terapêutico da Dermatologia em 1997. É um subtipo da UVB NB, com comprimento de onda de 308 nm, e foi aprovado para tratamento de psoríase, dermatite atópica e vitiligo nos Estados Unidos. É eficaz para várias outras dermatoses inflamatórias localizadas (menos que 10% da superfície corporal) e crônicas. Pode ser realizado em locais de difícil acesso para a fototerapia tradicional, como couro cabeludo, palmas e plantas.²

A fototerapia com laser é direcionada à lesão por meio de uma ponteira com spot de 14 a 30 mm de diâmetro, poupando a pele sadia. Essa característica faz com que doses mais altas possam ser administradas desde o início. Portanto, menos tratamentos adjuvantes são necessários e os efeitos colaterais a longo prazo são reduzidos.²

Sua emissão depende de uma mistura de gás xenônio e cloreto que formam "dímeros excitados" instáveis. Quando dissociados, esses dímeros produzem um comprimento de onda coerente de 308 nm, que penetra primariamente nas células epidérmicas e, secundariamente, nos fibroblastos.¹⁹

Já a excimer lâmpada emite luz incoerente e, consequentemente, requer um tempo maior que o laser para emitir a mesma fluência. Como vantagens, possibilita o tratamento de áreas mais extensas, com menor custo operacional e maior facilidade de transporte.²⁰

Tanto o excimer laser quanto a excimer lâmpada têm demonstrado eficácia semelhante ou superior à UVB NB no tratamento de psoríase e vitiligo, principalmente. Na dermatite atópica, apesar de resultados promissores em relação à melhora do prurido, em função do número escasso de estu-

dos, as diretrizes europeia e americana não endossam seu uso.^{20,21}

Mais recentemente, tem sido investigado o papel do excimer laser no tratamento da alopecia areata. Os resultados são promissores e a ausência de efeitos colaterais significativos, principalmente se comparada às terapias tradicionais (corticoterapia e imunoterapia tópica), motiva seu uso. Ainda são necessários mais estudos para determinar se a excimer lâmpada teria a mesma eficácia do excimer laser nesse caso.²²

“Pentes” de ultravioleta

São indicados principalmente para tratamento de psoríase do couro cabeludo. Pacientes com dermatite seborreica também se beneficiam dessa terapia. Esse método possibilita a aplicação direta da luz no couro cabeludo. Os acessórios são removíveis e semelhantes a pentes, fáceis de esterilizar.²³

A maioria dos aparelhos emite UVB NB. Apesar de carecerem de estudos científicos sobre sua eficácia terapêutica, ainda não houve relatos de efeitos colaterais agudos ou crônicos após o uso adequado do método.²³

Tratamento domiciliar

A fototerapia domiciliar com UVB pode ser prescrita para pacientes selecionados, que demonstrem cognição adequada e adesão ao tratamento. Entretanto, em todo o mundo há fatores que influenciam negativamente a prescrição dessa terapia, como dificuldade de controle do equipamento, bem como da duração das sessões realizadas pelo paciente, além da falta de um sistema adequado de reembolso.²⁴

Métodos menos convencionais de fototerapia, como a helioterapia (exposição ao sol), com ou sem psoraleno, têm sido recomendados para pacientes para os quais a fototerapia convencional não é viável.²⁵

Exames clínicos e laboratoriais prévios à fototerapia

Antes de escolher a modalidade de fototerapia é fundamental uma avaliação completa do paciente. Deve ser realizado exame dermatológico de todo o tegumento para avaliar a gravidade e a extensão da dermatose, determinar o fototipo e o grau de fotodano. É importante também descrever no prontuário o aspecto de eventuais nevos e detectar lesões cutâneas pré-malignas ou malignas.²⁶

Exame oftalmológico prévio é indispensável. Se detectada alguma anormalidade, deve ser realizado o acompanhamento no mínimo uma vez ao ano com oftalmologista.^{26,27}

As análises laboratoriais que devem ser solicitadas para essa modalidade de fototerapia incluem a função renal, hepática, além do beta-HCG para descartar eventual gestação. No caso de terapêutica concomitante com retinoides, solicitar perfil lipídico.²⁴

A solicitação de FAN é discutível. Caso haja história familiar ou suspeita de colagenose, convém solicitar. Do contrário, não faz parte dos exames prévios para fototerapia.

Indicações

Psoríase

A psoríase é a doença mais comumente tratada com fototerapia. Além de ser eficaz, o tratamento é considerado uma opção segura. Geralmente, a fototerapia está indicada quando os tratamentos tópicos não apresentam bons resultados ou não são práticos para o paciente, como na psoríase extensa. É a única opção terapêutica viável nos casos de psoríase grave acometendo indivíduos com contraindicação a tratamentos sistêmicos.²⁸

Atualmente, a UVB NB é a modalidade terapêutica de escolha. Estudos demonstraram sua maior eficácia em comparação com a UVB de banda larga.¹⁷ Em relação à UVA1, são necessários mais estudos comparando sua eficácia frente aos outros tipos de fototerapia, dado o pequeno número de pacientes incluídos nos estudos.²⁹

A UVB NB é considerada a primeira opção de tratamento para gestantes com doença extensa. Pode ser utilizada com cautela em crianças, porém não é a primeira escolha, pois o possível potencial carcinogênico e a ansiedade em crianças pequenas são fatores limitantes para esse grupo.¹⁶

Excimer laser/lâmpada é útil no tratamento de lesões acometendo menos de 10% da superfície corpórea, como palmas, plantas, cotovelos e joelhos.²⁸ Apresenta a mesma eficácia que a PUVA para o tratamento de psoríase palmo-plantar não pustulosa.³⁰

A PUVA pode ser utilizada por via tópica ou sistêmica, e é indicada para psoríase em placas estável. Apesar de apresentar grande eficácia, tem perfil de tolerância pior que a UVB NB e maior evidência de potencial carcinogênico, e por isso é considerada opção de segunda linha para o tratamento da psoríase.¹⁶ Em alguns casos, a fototerapia pode ser combinada com retinoide oral, reduzindo o tempo de tratamento.³⁰

O mecanismo de ação da fototerapia no tratamento da psoríase não é completamente compreendido. Sabe-se que a UVB (banda larga e NB) induz apoptose dos linfócitos T patogênicos e queratinócitos, levando à redução da hiperproliferação da epiderme e à imunossupressão local e sistêmica.^{28,30}

A UVB NB inibe a via Th17, fundamental para a patogênese da doença. Além disso, aumenta a estabilidade e restaura a função das células-T reguladoras. Acredita-se que doses acumuladas dessa modalidade reduzam os níveis da plasmina, um potente ativador inflamatório, contribuindo para seu efeito terapêutico.^{28,30}

Acredita-se que a UVA1 induza a apoptose de células-T e provoque redução das citocinas inflamatórias, como TNF- α e INF- γ . Além disso, foi demonstrado que a UVA1 inibe a atividade das células apresentadoras de antígenos e reduz a quantidade de células de Langerhans na epiderme.³¹

O tratamento deve ser interrompido quando houver remissão total da doença ou se não houver resposta. A fototerapia proporciona altas taxas de satisfação aos pacientes.¹⁸

A duração da remissão se correlaciona com a redução do PASI ao final do tratamento. A redução do PASI é em média de 70% quando aplicado UVB-NB e de 80% no tratamento

com PUVA, resultados comparáveis aos apresentados pelos imunobiológicos.²⁸

Vitiligo

O vitiligo é distúrbio de pigmentação adquirido, caracterizado pela perda de melanócitos epidérmicos. Na maioria dos casos, a doença se comporta de maneira crônica e estável, com períodos curtos de progressão.³²

UVB NB e PUVA constituem as principais modalidades de tratamento para essa dermatose. Atualmente, a UVB NB é o tratamento de primeira linha para a forma generalizada. Para doença localizada, o excimer laser e a excimer lâmpada são mais indicados.³³

Yones et al. demonstraram a superioridade da fototerapia UVB NB em relação à PUVA por meio de um ensaio clínico randomizado. Nesse estudo, os pacientes tratados com UVB NB tiveram uma taxa de repigmentação 50% superior aos pacientes tratados com PUVA em seis meses de seguimento.³³

Além da eficácia superior, o tratamento com UVB NB apresenta outras vantagens com relação à PUVA: a falta de um fotossensibilizador, a dose acumulada mais baixa e os efeitos adversos mais raros.³⁴

Ainda assim, a fototerapia com UVB NB nem sempre traz resultados satisfatórios. As lesões na face, pescoço e tronco são mais sensíveis à fototerapia, enquanto as das mãos, pés, cotovelos e joelhos são mais resistentes, com resultados mínimos. É necessário ao menos seis meses de tratamento para avaliação da resposta do paciente à terapia.³³

Nos últimos anos, diversos estudos a respeito da combinação de UVB NB com inibidores tópicos da calcineurina ou análogos da vitamina D mostraram boas respostas, sugerindo que agentes tópicos podem produzir efeitos sinérgicos quando combinados com a fototerapia, aumentando sua eficácia.³⁴

Linfomas

Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) são um grupo heterogêneo de linfomas não Hodgkin da pele; o subtipo micose fungoide (MF) é a variante mais comum. Inicialmente, apresenta-se como manchas e placas eritematosas e pode evoluir para tumores cutâneos. Em alguns casos, está presente o envolvimento extracutâneo.³⁵

O Consórcio de Linfoma Cutâneo dos Estados Unidos recomenda fototerapia em regime de monoterapia para pacientes com fases precoces de LCCT/MF (estadiamento IA-IIA) e em combinação com terapias sistêmicas para doença precoce refratária ou doença avançada.³⁶ Inúmeros agentes sistêmicos podem ser combinados com segurança com a fototerapia, principalmente interferon-alfa e retinoides.³⁵

A determinação da modalidade de fototerapia utilizada – entre PUVA, UVB NB e fotoquimioterapia extracorpórea – dependerá do estágio da doença, da preferência do paciente e da disponibilidade dos métodos. A UVA tem melhor penetração na pele do que a UVB, e pacientes com placas mais espessas, pele mais escura e linfoma de células-T foliculotrópico podem se beneficiar mais com a PUVA.³⁶

É notável o alívio imediato que muitos pacientes percebem, decorrente da diminuição do tamanho e do número de lesões, bem como melhora do prurido.³⁷

O regime de tratamento para LCCT com fototerapia envolve três fases: indução, consolidação e manutenção.

A primeira fase pode ser mais prolongada do que nas outras dermatoses tratadas com fototerapia. A segunda fase, de consolidação, dura de um a três meses. Essa fase pode maximizar o potencial de depuração histológica e molecular (incluindo a perda do clone de células-T dominante). Durante a última fase, de manutenção, a frequência e a dose do tratamento são mantidas constantes. Ainda é controverso se uma fase prolongada de manutenção após a remissão da doença pode reduzir as taxas de recidiva, pois não há dados suficientes para tal afirmação.³⁶

A PUVA é a escolha inicial de fototerapia para LCCT por muitos especialistas. É eficaz para MF precoce, com taxas estimadas de resposta de 85% para o estágio IA e 65% para o estágio IB. O tempo de tratamento com a PUVA varia de dois a quatro meses, com duas a três sessões por semana.³⁶

Apesar de estar em desuso, a UVB de banda larga é uma boa opção para pacientes com estágio IA da doença e pele clara (fototipos I e II). Porém, na variante hipopigmentada de MF a resposta é limitada.³⁶

Quanto ao excimer laser, há vários relatos mostrando o benefício de seu uso, porém o tempo de acompanhamento foi curto, reservado para locais não facilmente acessíveis à fototerapia ou a medicamentos tópicos, como superfícies acrais ou áreas intertriginosas.³⁶

Mais estudos, com melhor padronização, são necessários para determinar o regime ideal de fototerapia, em termos de eficácia e segurança em longo prazo.³⁷

Parapsoríase

A parapsoríase é um distúrbio inflamatório crônico da pele cuja etiologia ainda é desconhecida.³⁸

Trabalhos anteriores mostraram que essa doença provavelmente representa diferentes estágios de um distúrbio linfoproliferativo. Tem sido considerada como uma entidade distinta ou como forma inicial de MF, embora isso permaneça em debate.³⁸

Terapias direcionadas à pele são as principais opções terapêuticas para o manejo de parapsoríase e MF em estágio inicial.³⁹ A fototerapia é indicada para todos os tipos de parapsoríase e suas variantes clínicas. Em geral, a UVB NB é a modalidade preferida. A PUVA deve ser usada para pacientes com placas espessas, com fototipos altos e não responsivos à UVB.³⁹

No caso de pacientes que não toleram ou não respondem à terapia com PUVA ou UVB NB, a terapia com UVA1 em baixas doses parece ser uma alternativa segura e eficaz. No entanto, o regime terapêutico não está definido em razão dos poucos estudos conduzidos a respeito dessa terapia.⁴⁰

Esclerodermia

A esclerodermia é doença crônica do tecido conjuntivo, de etiologia ainda desconhecida. É caracterizada pela deposição intensa de colágeno na derme e, em alguns casos, em órgãos internos. O principal objetivo do tratamento é aumentar a elasticidade da pele, melhorando a mobilidade e a qualidade de vida do paciente, além de retardar a evolução da doença.¹⁰

Como opção terapêutica, a fototerapia é segura, pois tem seu efeito direcionado à pele, não apresentando risco de complicações sistêmicas. Representa uma alternativa eficaz para indivíduos refratários a tratamentos tópicos ou sistêmicos. Pacientes que têm contraindicação à terapia imunossupressora também se beneficiam do método.¹⁰

Vários estudos demonstraram que a eficácia da fototerapia é dependente da dose de RUV aplicada. Nas áreas protegidas da radiação solar, observa-se resposta mais lenta a essa terapêutica. Quanto ao fototipo do paciente, parece não haver influência na resposta ao tratamento.⁴¹

Diversas modalidades de fototerapia podem ser utilizadas no tratamento da esclerodermia, tais como PUVA, UVA1 e UVB NB. A PUVA tópica pode ser empregada nas formas localizadas, e a PUVA sistêmica, nas formas generalizadas. A UVB NB é opção viável para o tratamento da esclerodermia, principalmente para lesões em fase inflamatória, com esclerose superficial. A preferência, no entanto, é pela radiação UVA1, pois apresenta penetração mais profunda na derme e existe maior número de estudos demonstrando sua eficácia.^{10,41}

Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória comum, recorrente, recidivante e crônica. O manejo da DA inclui evitar os fatores desencadeantes, com o objetivo de compensar os defeitos da barreira cutânea, e manter a terapia anti-inflamatória (corticosteroides e inibidores de calcineurina tópicos). Quando essas abordagens de primeira linha não são bem-sucedidas, o tratamento sistêmico ou a fototerapia devem ser considerados.^{42,43}

A fototerapia tem se mostrado útil no tratamento da DA moderada a grave. As modalidades atualmente utilizadas são UVB NB, UVA1, PUVA e excimer laser/lâmpada.^{42,43}

A fototerapia foi catalogada como “Força de Recomendação B” e “Nível de Evidência II” no tratamento da DA. É um tratamento de segunda linha, que deve ser reservado para casos em que medidas comportamentais e tópicos falharam, pois inúmeros fatores podem limitar sua utilidade e eficácia – dentre eles, custo e acesso.^{42,43}

Atua por meio da diminuição da colonização por *Staphylococcus aureus*, melhora a função de barreira da pele, reduz o prurido e a inflamação tecidual. Estudos experimentais recentes demonstraram que seus efeitos imunomoduladores incluem: diminuição da expressão de IL-5, IL-13 e IL-31, indução de apoptose de células-T e redução de células dendríticas.^{42,43}

A primeira modalidade de fototerapia empregada para o tratamento de DA foi a UVB de banda larga, em 1970; porém, devido ao seu potencial eritematogênico e baixa eficácia, caiu em desuso. Morison et al. foram os primeiros a usar PUVA para casos de DA refratária, com sucesso terapêutico. A fototerapia pode ser usada como monoterapia ou em combinação com emolientes e esteroides. Seu uso pode reduzir a necessidade de imunossupressores tópicos ou sistêmicos.⁴³

As doses e a frequência das sessões de PUVA (tópica ou sistêmica) são semelhantes às da psoríase. Essa modalidade de fototerapia não é a principal escolha para o tratamento de DA por não apresentar os melhores resultados e por seu potencial mutagênico, devendo ser administrada por curtos

períodos. O mecanismo de ação da fototerapia com PUVA ainda não é totalmente compreendido.⁴³

Quando o tratamento é realizado com UVA1, a dose média é a mais indicada na maioria das referências. Nessa dosagem, os efeitos adversos são reduzidos e o tratamento se torna mais tolerável. A UVA1 tem efeito mais intenso do que a UVB, por isso é mais apropriada para pacientes com DA aguda. Porém, as primeiras lâmpadas de UVA1 eram caras e exigiam maior espaço e maquinaria de ventilação adequada, tornando-se inacessíveis para alguns centros. Em relação ao mecanismo de ação sob terapia da UVA1, foi observada a supressão de citocinas inflamatórias como IL-5, IL-13 e IL-31.^{42,43}

A melhor dosagem de UVA1 nos casos de exacerbação de DA é um assunto em discussão. Estudos retrospectivos demonstraram redução do SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis/Índice de Gravidade da Dermatite Atópica) tanto com altas doses quanto com doses médias de UVA1. No entanto, faltam estudos prospectivos e com maior amostragem para estabelecer a dosagem ideal.^{44,45}

Na DA, a UVB NB é usada desde 1990 com sucesso. Atualmente, é considerada pela maioria dos dermatologistas a modalidade de fototerapia de primeira linha para tratamento da DA em decorrência de sua disponibilidade, segurança, facilidade de administração e eficácia. Essa terapia reduziu o SCORAD e a necessidade de corticosteroides tópicos em vários estudos randomizados. Esses benefícios persistiram por até seis meses após o término do esquema.⁴³

Outra modalidade de tratamento que pode ser utilizada é o excimer laser. Seu uso por 10 semanas demonstrou bons resultados em comparação com o propionato de clobetasol. Excimer lâmpada em associação com emoliente resultou em melhora nos escores de gravidade da DA em quatro semanas.⁴³

Considerando a baixa acessibilidade aos dispositivos de UVA1 em comparação com outras modalidades de fototerapia, a UVB NB proporciona o tratamento mais eficaz e custo-efetivo para pacientes com DA, com comprovada melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e do Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI).⁴⁶

Fotodermatoses

A fototerapia é método eficaz para prevenir surtos sazonais de fotodermatoses. Em geral, as doses de UVB NB e PUVA são menores do que as usadas para outras dermatoses. Trata-se de terapia segura, porém pode causar erupções em uma minoria dos pacientes, o que não limita o tratamento nem piora o prognóstico. De Argila Fernández-Durán recomenda o uso de corticosteroide via oral nos primeiros dias de aplicação para evitar exacerbações da doença.⁴⁷

Erupção polimórfica à luz (EPL): a UVB NB tornou-se a terapia de primeira linha segundo diversos autores, em razão da praticidade do método. Pode ser realizada inclusive nos casos mais graves. A PUVA também pode ser considerada.⁴⁸

Prurigo actínico: UVB NB ou PUVA são opções viáveis nos casos extensos ou refratários a outras terapias.⁴⁸

Hidroa vaciniforme: em alguns relatos, houve alívio dos sintomas dos pacientes com essa fotodermatose, mas na maioria dos casos essa doença é resistente ao tratamento.⁴⁹

Dermatite actínica crônica: a fototerapia é considerada opção de segunda linha, reservada para pacientes com contraindicação à imunossupressão sistêmica ou como profilaxia. Nesses casos, pode-se optar por tratamento com PUVA em baixa dose isoladamente ou em combinação com corticoterapia tópica e oral por período prolongado. A UVB NB também pode ser utilizada, assim como a radiação UVA1.⁴⁹

Urticária solar: para prevenir crises futuras, pode ser usada a fototerapia, que induz fototolerância com PUVA ou UVB NB. Diante do risco de anafilaxia, deve-se testar a dose urticarial mínima com a radiação a ser utilizada, antes de iniciar o tratamento. Além disso, é recomendado uso concomitante de anti-histamínicos.⁴⁹

Pitíriase liquenóide

A pitíriase liquenóide crônica (PLC) é dermatose incomum, de etiologia desconhecida, e a fototerapia é um dos principais tratamentos, particularmente na doença mais extensa. Há estudos corroborando o uso de PUVA, UVB NB e UVB de banda larga para essa doença. A UVB NB é um tratamento eficaz para formas difusas e crônicas.⁵⁰

Existem pequenos estudos relatando alta eficácia do tratamento com UVB NB, UVB de banda larga e PUVA. Apesar dos resultados satisfatórios, em função dos poucos casos incluídos nesses estudos, não é possível estabelecer uma conclusão rigorosa.⁵¹

Outras indicações de fototerapia

Prurido renal

O mecanismo de ação da fototerapia na redução do prurido não é claro. A UVB NB diminui a produção de IL-2, citocina relacionada com o prurido, induz apoptose de mastócitos dérmicos e reduz a liberação de neuropeptídeos, como a substância P.⁵¹ Estudos recentes demonstraram que a fototerapia com UVB NB pode ser considerada opção terapêutica eficaz no tratamento do prurido urêmico.⁵²

Policitemia vera

O prurido é o sintoma mais comum da policitemia vera (PCV). Apesar de sua patogênese não ser compreendida, acredita-se que a superprodução de plaquetas e eritrócitos exerça um papel central. As plaquetas agregam-se nos vasos da pele, armazenam e liberam prostaglandinas e serotonina, ambas implicadas no prurido. Há estudos avaliando a eficácia tanto de UVB NB e UVB de banda larga quanto PUVA nesses casos. Em sua grande maioria, são estudos com número pequeno de pacientes.⁵³

A fototerapia UVB NB tem mostrado uma boa relação risco/benefício no tratamento do prurido associado à policitemia vera. Entretanto, novos estudos são necessários para determinar o esquema terapêutico ideal.⁵³

Prurigo nodular

Na literatura, o excimer laser foi relatado como tratamento que resultou em melhora do prurigo nodular. Investigações

maiores com acompanhamento a longo prazo precisam ser conduzidas para corroborar completamente seu uso.⁵⁴

Doença do enxerto versus hospedeiro

A doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) representa uma resposta imune complexa que envolve diversos órgãos. A doença ocorre principalmente como resultado de transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas. O tratamento de primeira linha é realizado com corticosteroides em altas doses, isoladamente ou em combinação com outros imunossupressores, tendo inúmeros efeitos colaterais e aumentando o risco de infecções. Nesse sentido, a fototerapia tem papel importante, por se tratar de um tratamento direcionado à pele e com poucos efeitos colaterais.⁵⁵

Seu mecanismo de ação nesses casos ainda é desconhecido, mas parecem estar envolvidos efeitos de apoptose, antiproliferativos e imunomoduladores. No tratamento da DEVH, têm sido usadas mais frequentemente UVB NB e UVA1, por causa da segurança dos métodos e da resposta clínica importante. Uma das grandes vantagens da associação da fototerapia ao tratamento é que ela possibilita a redução das doses de corticosteroides.⁵⁶

Para a escolha da modalidade, devem ser considerados os seguintes parâmetros: tipo, extensão e profundidade das lesões, possível acometimento de outros órgãos e uso de medicação concomitante. O regime de tratamento geralmente é realizado com doses mais baixas do que para outras doenças. A fototerapia é eficaz tanto no tratamento de fase aguda ou crônica quanto na prevenção da doença do enxerto *versus* hospedeiro em adultos e em crianças.⁵⁶

Fototerapia e HIV

A RUV é conhecida por suprimir o sistema imunológico e modificar padrões de citocinas. Além disso, é provável que a exposição aos raios UV aumente a replicação viral. A principal preocupação está na indicação de fototerapia nos estágios iniciais/intermediários da doença, quando o paciente ainda tem carga viral detectável.⁵⁷

Há algumas condições que ocorrem nos pacientes infectados com HIV que respondem bem ao uso da RUV, tais como psoríase, foliculite eosinofílica, eczemas e prurido.⁵⁸ A opção pelo tratamento com RUV deve avaliar itens como responsividade das lesões cutâneas e fotossensibilidade causada por alguns antirretrovirais.⁵⁷

A relação risco-benefício varia conforme a fase da doença pelo HIV. Dados sobre pacientes em estágio avançado sugerem que o tratamento com UVB NB ou PUVA não está associado à deterioração clínica em curto prazo. Em pacientes com carga viral indetectável, a fototerapia pode ser considerada.⁵⁸ Deve-se notar que a fototerapia parece piorar o prognóstico dos pacientes com sarcoma de Kaposi e, portanto, nesses pacientes, esta modalidade é contraindicada.⁵⁹

Fototerapia e carcinogênese

A partir dos mecanismos de ação discutidos neste artigo de revisão, é possível que a radiação UV tenha potencial

mutagênico. A lógica dessa preocupação é pelo fato de trabalhadores expostos ao sol apresentarem maior incidência de melanoma e câncer de pele não melanoma, especialmente em pessoas de fototipo baixo.⁹

Há estudos demonstrando que a PUVA induz a oncogênese cutânea.² Foi relatado um aumento de 10 vezes no risco de carcinoma espinocelular, quando realizados mais de 150 tratamentos (ou dose acumulada máxima de 1000-1500 J/cm). Há evidências científicas de aumento também das queratoses actínicas.^{4,26,60}

O risco de CBC, mesmo em pacientes que receberam altas doses de PUVA, é menor do que o de CEC. O aumento do risco de melanoma após tratamento com PUVA se manifesta após 15 anos do início da terapia.⁶⁰

Embora haja evidências abundantes para o risco de câncer de pele relacionado à dose de PUVA, estudos que investigam o risco de fotocarcinogênese em UVB NB e UVA1 são limitados a estudos retrospectivos e relatos de casos. De acordo com as evidências disponíveis, UVB NB parece ser, em geral, a modalidade de fototerapia mais segura.⁶⁰

Deve-se observar que a combinação de fototerapia e ciclosporina (incluindo histórico de uso de ciclosporina) deve ser evitada, dado o potencial carcinogênico aumentado.⁹

Outros efeitos adversos

Os efeitos adversos podem ser de curto ou longo prazo. O efeito adverso agudo mais comum é o eritema. Se for decorrente da PUVA, manifesta-se entre 48 e 72 horas após a exposição e costuma ser prolongado. Já o eritema causado pela radiação UVB ocorre precocemente, nas primeiras 24 horas após a exposição. Se o eritema for leve e assintomático, a última dose efetuada deve ser mantida. Se houver eritema intenso ou associado à dor, o tratamento deverá ser suspenso até a melhora do quadro.²⁶

A longo prazo, o fotoenvelhecimento cutâneo é um efeito adverso inerente a todas as modalidades de fototerapia; é mais intenso com a UVA, visto que atinge camadas mais profundas da derme. Sabe-se que quanto mais baixo o fototipo, maior a propensão ao fotoenvelhecimento.²⁶ Também ocorrem alterações pigmentares na pele, com formação de lentigos solares tanto com PUVA quanto com UVB NB.

Pode ocorrer prurido como efeito colateral. Há dois tipos: um dependente da xerose cutânea, que melhora com emolientes, e o outro de causa idiopática, raro, que contraindica a continuação do tratamento.^{4,26}

Com relação à modalidade PUVA, pode haver intolerância gastrointestinal com 8-MOP, normalmente dose-dependente. O uso de antieméticos e a administração do psoraleno após a ingestão de alimentos atenua esse efeito. Sintomas ocasionais incluem vertigem ou cefaleia. Reações de intolerância são específicas para o 8-MOP oral e podem ser evitadas com a substituição pelo 5-MOP.^{4,26}

Com PUVA, é importante avaliar o risco de desenvolvimento de catarata; deve-se utilizar proteção ocular durante a sessão e após 12 horas do tratamento, pois o 8-MOP pode ser detectado no cristalino até 12 horas após sua ingestão. Uma ocorrência rara durante o tratamento com essa modalidade são as bolhas acrais, que podem se desenvolver em pacientes expostos a estresse mecânico acentuado devido ao afrouxamento da junção dermoepidérmica.^{4,26}

Apesar de possíveis, os efeitos colaterais da fototerapia raramente levam à contraindicação dessa terapêutica. A relação de risco-benefício para cada caso deve ser avaliada e a fototerapia, sempre que possível, deve ser considerada, visto que frequentemente seus benefícios superam os riscos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Norami de Moura Barros: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Lissiê Lunardi Sbroglia: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Maria de Oliveira Buffara: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Jessica Lana Conceição e Silva Baka: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Allen de Souza Pessoa: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Luna Azulay-Abulafia: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol*. 2016;34:538-47.
2. Ly K, Smith MP, Thibodeaux QG, Beck KM, Liao W, Bhutani T. Beyond the Booth: Excimer Laser for Cutaneous Conditions. *Dermatol Clin*. 2020;38:157-63.
3. Vangipuram R, Feldman S. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review. *Oral Dis*. 2015;22:253-9.
4. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H, et al. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:853-76.
5. Ujihara JE, Ferreira FR, Mandelbaum SH. Phototherapy: experience from a reference service. *An Bras Dermatol*. 2017;92:745-6.
6. Brodsky M, Abrouk M, Lee P, Kelly KM. Revisiting the History and Importance of Phototherapy in Dermatology. *JAMA Dermatol*. 2017;153:435.
7. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2016;34:532-7.
8. Arora S, Setia R. Extra corporeal photopheresis: Review of technical aspects. *Asian J Transfus Sci*. 2017;11:81-6.

9. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:1120–9.
10. Suteeraporn C, Choonhakarn C, Foocharoen C, Julanon N. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33:296–305.
11. Bologna JL, Freije L, Amici L, Dellostritto J, Gasparro FP. Rectal suppositories of 8-methoxsalen produce fewer gastrointestinal side effects than the oral formulation. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35 3 Pt 1:424–7.
12. Lotti TM, Gianfaldoni S. Ultraviolet A-1 in Dermatological Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:105–10.
13. Pai SB, Shetty S. Guideline for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venereol Leoprol.* 2015;81:559–67.
14. Srinivas CR, Sekar CS. SOAP PUVA. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:175–6.
15. Morison WL, Fitzpatrick TB. Phototherapy and photochemotherapy of skin disease. 2. ed New York: Raven Press; 1991.
16. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33:79–89.
17. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:775–804.
18. Reich A, Mędrak K. Effects of Narrow Band UVB (311 nm) Irradiation on Epidermal Cells. *Int J Mol Sci.* 2013;14:8456–66.
19. Abrouk M, Levin E, Brodsky M, Gandy JR, Nakamura M, Zhu TH, et al. Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:165–73.
20. Lopes C, Trevisani VF, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:23–32.
21. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34:607–13.
22. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of 308-nm excimer laser therapy for alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2019;12:1–4.
23. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000 Res.* 2016;5:1–8.
24. Franken SM, Vierstra CL, Rustemeyer T. Improving Access to home phototherapy for patients with psoriasis: current challenges and future prospects. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:55–64.
25. Radack KP, Farhangian ME, Anderson KL, Feldman SR. A review of the use of tanning beds as a dermatological treatment. *Dermatol Ther.* 2015;5:37–51.
26. Teixeira AI, Leal Filipe P. Phototherapy Protocols used in the Treatment of Psoriasis. *SPDV.* 2016;74:355–62.
27. Turno-Kręcicka A, Grzybowski A, Misiuk-Hojto M, Patryn E, Czajor K, Nita M. Ocular changes induced by drugs commonly used in dermatology. *Clin Dermatol.* 2016;34:129–37.
28. Racz E, Prens EP. Phototherapy of Psoriasis, a Chronic Inflammatory Skin Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:287–94.
29. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45:287–92.
30. Ping Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:173–80.
31. Silpa-Archa N, Pattanaprichakul P, Charoenpipatsin N, Jan-suwan N, Udompuntharak S, Chularojanamontri L, et al. The efficacy of UVA1 phototherapy in psoriasis: Clinical and histological aspects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36:21–8.
32. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology.* 2020;236:571–92.
33. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind Trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy VS narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143:578–84.
34. Abyaneh MY, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1610–22.
35. Trautinger F. Phototherapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17:1904–12.
36. Tarabdar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019;9:260.
37. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:27–58.
38. Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Subsequent cancers, mortality and causes of death in patients with mycosis fungoides and parapsoriasis: a Danish nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:529–35.
39. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological, and molecular evaluation of results. *Dermatology.* 2009;218:1–6.
40. Aydogan K, Yazici S, Adim SB, Gunay IT, Budak F, Saricaoglu H, et al. Efficacy of low-dose ultraviolet A-1 phototherapy for parapsoriasis/early-stage mycosis fungoides. *Photochem Photobiol.* 2014;90:873–7.
41. Spratt EAG, Gorcey LV, Soter NA, Brauer JA. Phototherapy, photodynamic therapy and photophoresis in the treatment of connective-tissue diseases: a review. *Br J Dermatol.* 2015;173:19–30.
42. Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:181–92.
43. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:279–86.
44. Rubiano MFO, Arenas CM, Chalela JG. UVA-1 phototherapy for the management of atopic dermatitis: a large retrospective study conducted in a low-middle income country. *Int J Dermatol.* 2018;57:799–803.
45. Park JB, Jang JY, Kwon DI, Seong SH, Suh KS, Jang MS. The effectiveness of high-dose ultraviolet A-1 phototherapy for acute exacerbation of atopic dermatitis in Asians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36:263–70.
46. Väkevä L, Niemelä S, Lauha M, Pasternack R, Hannuksela-Svahn A, Hjerpe A, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy improves quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients up to 3 months: Results from an observational multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35:332–8.
47. Fernández-Durán DA. Sobre el uso de la fototerapia en el manejo de las fotodermatosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017;108:702.
48. Combalia A, Fernández-Sartorio C, Fustà X, Morgado-Carrasco D, Podlipnik S, Aguilera P. Successful short desensitization treatment protocol with narrowband UVB phototherapy (TL-01) in polymorphic light eruption. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017;108:752–7.
49. Nahhas AF, Oberlin DM, Braunberg TL, Lim HW. Recent Developments in the Diagnosis and Management of Photosensitive Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:707–31.
50. Park JM, Jwa SW, Song M, Kim HS, Chin HW, Ko HC, et al. Is narrowband ultraviolet B monotherapy effective in the treatment of pityriasis lichenoides? *Int J Dermatol.* 2013;52:1013–8.
51. Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;165:633–9.

52. Sherjeena PB, Binitha MP, Rajan U, Sreelatha M, Sarita S, Nirmal C, et al. A controlled trial of narrow band ultraviolet B phototherapy for the treatment of uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:247–9.
53. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola G. Narrow-band (TL- 01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol.* 2002;147:979–81.
54. Mehraban S, Feily A. 308 nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci.* 2014;5:8–12.
55. Cho A, Just U, Knobler R. Kutane Graft-versus-Host-Erkrankung. *Der Hautarzt.* 2018;69:109–15.
56. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira MA, Unamuno-Bustos B, Pujol-Marco C, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Análisis retrospectivo del papel de la fototerapia en La enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea Revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:651–7.
57. Beer JZ, Zmudzka BZ. UVB and PUVA therapies in HIV patients: are they safe? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13:91–2.
58. Cruz PD Jr. Phototherapy of HIV-Infected Patients: Evidence Questioning and Addressing Safety. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, editors. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods.* Berlin: Springer Heidelberg;; 2001. p. 198–205.
59. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis and HIV infection. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2008;99:753–63.
60. Thompson KG, Kim N. Distinguishing Myth from Fact: Photocarcinogenesis and Phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020;38:25–35.