

Roberta Buense Bedrikow

**Esclerodermia cutânea:  
Avaliação da resposta terapêutica à fototerapia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Ida A. Gomes Duarte

São Paulo

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bedrikow, Roberta Buense

Esclerodermia cutânea : avaliação da resposta terapêutica à fototerapia / Roberta Buense Bedrikow. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientadora: Ida Alzira Gomes Duarte.

Descritores: 1.Esclerodermia localizada 2.Fototerapia 3.Terapia PUVA 4.Terapia ultravioleta 5.Pele/ultra-sonografia

USP/FM/SBD-212/08

---

*À minha família, por me ensinar os valores da vida, pelo exemplo, e  
por todo amor incondicional que sempre recebi.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

*À Profa. Dra. Ida Duarte, minha orientadora, minha mestra, minha amiga, a quem tenho profunda admiração e respeito. Obrigada pela oportunidade de realizar esse trabalho, pelos ensinamentos profissionais, acadêmicos e de vida.*

*Ao Dr. Márcio Bouer, radiologista do Instituto de Radiologia – HCFMUSP, pela participação imprescindível na realização desse trabalho.*

*Aos professores da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, pela minha formação em Dermatologia, pelo aprendizado diário, desenvolvimento de crítica e incentivo.*

*À Dra. Rosana Lazzarini, chefe da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, minha amiga, sempre com uma palavra de estímulo e otimismo nos momentos difíceis.*

*Aos colegas e amigos da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, pelo carinho, amizade e apoio a toda hora.*

*Aos pacientes que participaram desse trabalho, por sua colaboração e confiança.*

*À Profa. Dra. Mirian Nacagami Sotto, coordenadora do curso de pós-graduação em Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP, por ter me recebido e auxiliado durante todo o curso.*

*Aos professores e colegas do curso de pós-graduação do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP, pelo apoio.*

---

---

*Ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri e à Dra. Maria Cristina Chammas, do Instituto de Radiologia (Inrad) - HCFMUSP, por permitirem a realização dos exames de ultra-som.*

*Às Sras. Suely Campos Cardoso e Marinalva de Souza Aragão, bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP, pelo auxílio na composição do trabalho.*

*À Simone Luiza Costa Silberschmidt, minha querida Tia Pupi, pela valiosa revisão de português e pelo carinho de sempre.*

*Ao Prof. Dr. Fausto Forin Alonso (In Memoriam) meu mestre; um exemplo, uma referência na formação de quem teve o privilégio de conhecê-lo. Obrigada!*

*Aos amigos, amigas e familiares queridos que compartilham minha vida, pelo estímulo e carinho sempre presentes.*

*À Carla Costa Buense, minha irmã, amiga, por estar sempre ao meu lado, pela cumplicidade e vínculo eterno.*

*Ao Dival Buense e à Sandra Lucia Costa Buense, meus Pais, pelo que sou hoje, pelo suporte e constante retaguarda neste trajeto.*

*Ao Artur Buense Bedrikow, meu filhote, por iluminar todos os dias da minha vida.*

*Ao meu marido, Ernesto Bedrikow, pela paciência, espera, compreensão, incentivo e amor nesse momento delicado.*

---

---

“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra. O professor, assim, não morre jamais...”

**Rubem Alves**

---

---

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

---



---

## SUMÁRIO

Lista de figuras  
Lista de quadros  
Lista de tabelas

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
3.1.	Esclerodermia.....	6
3.1.1.	Histórico .....	6
3.1.2.	Esclerodermia cutânea .....	7
3.1.2.1.	Definição .....	7
3.1.2.2.	Epidemiologia .....	8
3.1.2.3.	Etiologia.....	8
3.1.2.4.	Patogênese .....	10
3.1.2.5.	Manifestações clínicas .....	12
3.1.2.6.	Tratamento .....	14
3.2.	Fototerapia .....	16
3.2.1.	Histórico .....	16
3.2.2.	Fotobiologia .....	18
3.2.3.	Tipos de fototerapia.....	21
3.2.3.1.	Fototerapia com UVB .....	21
3.2.3.2.	Fototerapia com fotoquimioterapia (PUVA) .....	21
3.2.3.3.	Outras formas de fototerapia .....	22
3.2.4.	Efeitos colaterais da fototerapia .....	23
3.2.5.	Indicações da fototerapia .....	24
3.3.	Fototerapia na Esclerodermia.....	24
3.3.1.	Mecanismo de ação .....	26
3.3.2.	Avaliação da resposta terapêutica.....	27
3.4.	Ultra-sonografia da pele .....	28
3.4.1.	Esclerodermia e ultra-som.....	30
<b>4.</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
4.1.	Casuística.....	33
4.1.1.	Critérios de inclusão e exclusão .....	33
4.1.2.	Caracterização do grupo .....	34
4.1.3.	Classificação clínica das lesões .....	35
4.1.4.	Exames pré-tratamento .....	38
4.2.	Métodos.....	39
4.2.1.	Avaliação clínica .....	39
4.2.2.	Avaliação ultra-sonográfica .....	40
4.2.3.	Tipos de fototerapia utilizados .....	40
4.2.3.1.	Fotoquimioterapia sistêmico – PUVA sistêmico .....	40
4.2.3.2.	Fotoquimioterapia tópico – PUVA tópico .....	41
4.2.3.3.	Fototerapia com UVB de banda estreita.....	41

---

---

4.2.4.	Indicação do tipo de fototerapia.....	42
4.2.5.	Resposta terapêutica.....	42
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Avaliação dos pacientes após o tratamento com fototerapia .....	44
5.1.1.	Avaliação clínica após o tratamento com fototerapia .....	44
5.1.2.	Avaliação ultra-sonográfica após o tratamento com fototerapia .....	48
5.1.3.	Efeitos colaterais da fototerapia .....	52
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
6.1.	Avaliação dos pacientes após o tratamento com fototerapia .....	54
6.1.1.	Avaliação clínica após o tratamento com fototerapia .....	54
6.1.2.	Avaliação ultra-sonográfica após o tratamento com fototerapia .....	55
6.2.	Considerações finais .....	58
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>

---

---

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Patogênese da esclerose .....	10
Figura 2 - Espectro da radiação solar (comprimento da radiação em nanômetros – nm).....	18
Figura 3 - Demonstração da profundidade atingida pela radiação UVA e UVB na pele (comprimento da radiação em nanômetros - nm).....	19
Figura 4 - Mecanismo de ação da fototerapia na patogênese da esclerose.....	26
Figura 5 - Pele normal, ao exame de ultra-som com transdutor de alta frequência, evidenciando a epiderme, derme e tecido subcutâneo .....	29
Figura 6 - Ultra-som mostrando transição da pele normal (D, E, F) com a pele acometida pela esclerodermia (A, B, C).....	31
Figura 7 - Paciente número 9 (lesão 15) com início de repilação local após tratamento com fototerapia .....	47
Figura 8 - Paciente número 7 (lesão 11). Pré e pós-tratamento com fototerapia ...	48

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Frequência dos transdutores (em MHz), a resolução e penetração (em mm) do feixe sonoro.....	28
Quadro 2 - Escala de graduação de acordo com a resistência ao pinçamento da pele. ....	39

---

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com sexo e cor.....	34
Tabela 2 - Distribuição dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com a idade .....	35
Tabela 3 - Distribuição dos 11 pacientes estudados de acordo com a localização das 17 lesões de esclerodermia cutânea avaliadas .....	36
Tabela 4 - Distribuição das 17 lesões dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com o tipo clínico e estágio evolutivo.....	37
Tabela 5 - Avaliação da resposta clínica obtida pela palpação da pele das lesões inflamatórias de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia .....	45
Tabela 6 - Avaliação da resposta clínica obtida pela palpação da pele das lesões de estado de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia .....	46
Tabela 7 - Tipo de fototerapia utilizado e avaliação da resposta ao ultra-som da pele (em milímetros) das lesões inflamatórias de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia .....	49
Tabela 8 - Tipo de fototerapia utilizado e avaliação da resposta ao ultra-som da pele (em milímetros) das lesões de estado de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia .....	51

---

---

## RESUMO

Bedrikow RB. *Esclerodermia cutânea: Avaliação da resposta terapêutica à fototerapia* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

**INTRODUÇÃO:** A esclerodermia é uma doença auto-imune, de evolução crônica, caracterizada pela esclerose progressiva do tecido conjuntivo e alterações da microcirculação. A etiologia da doença ainda não está esclarecida. Em sua patogênese ocorre dano no endotélio vascular, com ativação inflamatória e imunológica, levando ao aumento da síntese do colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. A esclerodermia cutânea é uma doença autolimitada e as formas superficiais evoluem com resolução em meses ou anos, deixando pouca ou nenhuma seqüela. Entretanto, em dez por cento dos casos ocorrem lesões atróficas, deformantes, que retardam ou dificultam o desenvolvimento normal. Relatos da literatura apontam a fototerapia como uma modalidade terapêutica com resposta favorável nas formas cutâneas da esclerodermia. A fototerapia, através do seu efeito imunossupressor, inibe a produção do colágeno além de induzir aumento da síntese de colagenase. Este trabalho teve como objetivo avaliar o tratamento da esclerodermia cutânea com fototerapia. Utilizou-se o exame clínico e a ultra-sonografia da pele como metodologia para demonstrar os resultados obtidos com o tratamento proposto. **MÉTODOS:** Durante o período de janeiro a dezembro de 2007, foram selecionados 11 pacientes com diagnóstico de esclerodermia cutânea, para o tratamento com fototerapia no Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo. Os pacientes foram classificados de acordo com o tipo de esclerodermia cutânea e o estágio evolutivo das lesões: inflamatórias ou de estado. Os tipos de fototerapia escolhidos para esse estudo foram PUVA sistêmico, PUVA tópico e UVB banda estreita. As lesões foram avaliadas pela palpação clínica em busca de resistência ao pinçamento da pele, e submetidas ao exame de ultra-som de alta frequência, com a finalidade de mensurar a espessura da derme, antes do tratamento e ao final da 12ª semana de fototerapia. **RESULTADOS:** Foi observado o início da melhora clínica das lesões com média de 10 sessões de fototerapia. A palpação clínica mostrou amolecimento em todas as lesões estudadas, tanto em lesões inflamatórias como nas lesões de estado, com redução nos escores quando comparado pré e pós-tratamento. No exame de ultra-som, a maioria das lesões avaliadas mostrou diminuição da espessura da derme e apenas cinco mantiveram sua medida. Não se observou diferença na resposta ao tratamento de acordo com o tipo de fototerapia instituída. **CONCLUSÕES:** O tratamento proposto foi efetivo em todas as lesões, independentemente do tipo de fototerapia realizada. A melhora foi observada em todas as lesões tratadas, e comprovada pela avaliação clínica e exame de ultra-som da pele.

**Descritores:** Esclerodermia localizada; Fototerapia; Terapia PUVA; Terapia ultravioleta; Pele/ultra-sonografia

---

---

## SUMMARY

Bedrikow RB. *Localized scleroderma: Evaluation of the phototherapy therapeutic response*. [Dissertation]. School of Medicine, University of São Paulo, SP (Brazil); 2008.

**INTRODUCTION:** Scleroderma is a chronic autoimmune disease characterized by progressive connective tissue sclerosis and microcirculatory changes. Its etiology is still unknown. Its pathogenesis shows endothelial cell damage, inflammation and immunologic activation that stimulate collagen and other extra cellular matrix protein production. Localized scleroderma is a limited disease and its superficial forms may be resolved in months or years, and leave little or no sequel. However, in ten percent of the cases atrophic and deforming lesions may be observed that delay or hinder normal development. Literature reports indicate phototherapy as a limited scleroderma therapeutic modality with favorable response. Through its immunosuppressant effect, phototherapy inhibits collagen production and induces increased collagenase synthesis. This study had the purpose of evaluating the phototherapy treatment for localized scleroderma. The clinical evaluation and the skin ultrasound were used to demonstrate the results thus obtained. **METHODS:** From January to December 2007, eleven patients with localized scleroderma were selected for phototherapy treatment in the Allergy and Phototherapy Division, Dermatology Clinic, Santa Casa of São Paulo Hospital. They were classified according to the type of localized scleroderma and lesion evolution: inflammatory or stadial. The lesions were treated with systemic PUVA, topic PUVA or UVB narrow band. The skin lesions were assessed by clinical palpation and high-frequency ultrasound to measure dermis thickness at baseline and at the end of 12 weeks of phototherapy. **RESULTS:** Some clinical improvement was observed after an average of 10 phototherapeutic sessions. All skin lesions, either inflammatory or stadial, were softer at clinical palpation with scores reduction upon pre and post treatment comparison. The ultrasound showed that most of the assessed lesions presented a decrease in dermis thickness, and only five maintained their previous measure. Treatment response was similar regardless of the phototherapeutic treatment employed. **CONCLUSIONS:** The treatment that was proposed was effective for all the lesions, regardless of the phototherapeutic modality employed. The improvement was observed in all skin lesions and evidenced by clinical evaluation and skin ultrasound.

**Key words:** Localized scleroderma; Phototherapy; PUVA therapy; Ultraviolet therapy; Skin/ultrasound

---



## 1. INTRODUÇÃO

A esclerodermia é uma doença auto-imune, de evolução crônica, caracterizada pela esclerose progressiva do tecido conjuntivo e alterações da microcirculação. Essas alterações comprometem vários órgãos, como a pele, trato gastrointestinal, pulmão, rim e coração. O acometimento pode ser: a) apenas cutâneo, caracterizando a esclerodermia cutânea; b) sistêmico, quando atinge além da pele outros órgãos, denominado esclerodermia sistêmica (Duarte, 2004. Sampaio e Rivitti, 2007). A forma cutânea é dez vezes mais prevalente que a forma sistêmica (Bono e Dupin, 2006).

A esclerodermia pode estar associada a outras colagenoses como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide ou dermatomiosite (Duarte, 2004).

A etiologia da doença ainda não está esclarecida. Em sua patogênese ocorre dano no endotélio vascular, com ativação inflamatória e imunológica, levando ao aumento da síntese do colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (Falanga e Killoran, 2008).

A esclerodermia cutânea é uma doença autolimitada e as formas superficiais evoluem com resolução em meses ou anos, deixando pouca ou nenhuma seqüela (Bono e Dupin, 2006). Entretanto, em dez por cento dos casos ocorrem lesões atróficas, deformantes, como anquiloses de extremidades, que retardam ou dificultam o desenvolvimento normal. Essas alterações afetam os indivíduos por toda a vida (Röcken e Ghoreschi, 2008).

---



O tratamento deve ser indicado de acordo com a extensão e gravidade da doença. Muitos relatos da literatura apontam a fototerapia como uma modalidade terapêutica com resposta favorável nas formas cutânea extensa e até sistêmica (Duarte, 2004). Na opinião de alguns autores, a fototerapia é uma opção promissora, com melhora de até sessenta por cento dos pacientes (Röcken e Ghoreschi, 2008). A fototerapia, através do seu efeito imunossupressor, inibe a produção do colágeno além de induzir aumento da síntese de colagenase (Schwarz e Halliday, 2007).

Este trabalho foi realizado com o propósito de avaliar o tratamento da esclerodermia cutânea com fototerapia. Utilizou-se o exame clínico e a ultrasonografia da pele como metodologia para demonstrar os resultados obtidos com o tratamento proposto.

---

OBJETIVO

## **2. OBJETIVO**

Avaliar os resultados obtidos com fototerapia no tratamento das lesões de esclerodermia cutânea em pacientes atendidos em um serviço de dermatologia durante o ano de 2007. Para tanto, utilizaram-se como métodos de avaliação o exame clínico e o exame de imagem – ultra-som da pele, realizados antes e depois da terapêutica instituída.

---

REVISÃO DE LITERATURA

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Esclerodermia

##### 3.1.1. Histórico

O termo esclerodermia é derivado do grego *skleros* (endurecido) e *derma* (pele). A primeira referência sobre o espessamento da pele foi feita no ano 400 aC. por Hipócrates (Röcken e Ghoreschi, 2008).

Em 1753 Carlo Curzio descreveu pela primeira vez o caso de uma mulher com endurecimento generalizado da pele, provável esclerodermia difusa na classificação atual (Röcken e Ghoreschi, 2008).

Após quase um século, em 1847, Gintrac atribuiu o termo esclerodermia para casos de doenças com endurecimento da pele e acometimento de órgãos internos (Gintrac, 1847\* apud Röcken e Ghoreschi, 2008).

Em 1854, Thomas Addison fez o primeiro relato detalhado de esclerodermia cutânea, a qual ele chamou de Síndrome Queloideana de Alibert (Addison, 1854\*\* apud Röcken e Ghoreschi, 2008).

Matsui, em 1924, descreveu as típicas mudanças histopatológicas da esclerodermia, como o aumento do colágeno e o espessamento da parede

---

\* Gintrac E. *Note sur La sclerodermie*. Rev Med Chir. 1847;2:263.

\*\* Addison T. *On the keloid of Alibert, and on true keloid*. Med Chirurg Trans. 1854;37:27.

---

dos vasos da pele envolvida (Matsui, 1924\* apud Röcken e Ghoreschi, 2008).

O'Leary e Nomland elaboraram a distinção entre esclerodermia sistêmica e cutânea, em estudo clínico com 103 pacientes, em 1930 (O'leary e Nomland, 1930\*\* apud Röcken e Ghoreschi, 2008).

Atualmente várias classificações para a esclerodermia são propostas, de acordo com o acometimento clínico e alterações laboratoriais (Costner e Grau, 2006. Denton e Black, 2008). Duarte, em 2004, classifica a dermatose em sete tipos, e ainda considera a esclerodermia cutânea e a sistêmica como formas polares da mesma doença.

Neste estudo será abordada apenas a esclerodermia cutânea.

### **3.1.2. Esclerodermia cutânea**

#### **3.1.2.1. Definição**

A esclerodermia cutânea, também conhecida como morféia, é uma doença auto-imune, caracterizada por esclerose progressiva do tecido conjuntivo e alterações da microcirculação da pele.

---

\* Matsui S. *Über die Pathologie und Pathogenese von Sclerodermia Universalis*. Mitt Med Fakult Univ Tokyo. 1924;31:55.

\*\* O'Leary PA, Nomland R. *A clinical study of one hundred and three cases of scleroderma*. Am J Med Sci. 1930;180:95

---

### **3.1.2.2. Epidemiologia**

Poucos estudos foram publicados quanto a sua epidemiologia, Peterson et al (1997) mostraram incidência estimada de 27 novos casos por milhão de habitantes por ano. Ocorre prevalência no sexo feminino, aproximadamente três para um, exceto na forma linear da doença, onde a distribuição é semelhante em ambos os sexos (Röcken e Ghoreschi, 2008). A doença pode acometer qualquer faixa etária, sendo mais comum na infância e em adultos jovens. Segundo Bodemer et al (1999), 20% ocorrem em crianças e adolescentes. As formas em placa e generalizada são mais comuns em adultos, enquanto a forma linear é mais comum em crianças. A duração média de atividade clínica da doença é de três a seis anos. Em casos crônicos a progressão clínica persiste durante décadas (Falanga e Killoran, 2008). Não existe diferença estatística quanto à sobrevida, quando comparada à população normal (Peterson et al, 1997).

### **3.1.2.3. Etiologia**

A etiologia da esclerodermia permanece desconhecida. Provavelmente há um estímulo inicial – infeccioso (vírus, bactérias), físico (trauma, imobilizações) ou através de substâncias químicas (drogas, agentes tóxicos) – que, associado a fatores genéticos (auto-anticorpos, predisposição genética e antígenos de histocompatibilidade) e disfunções imunológicas, desencadeiam o processo de esclerose (Duarte, 2004. Falanga e Killoran, 2008).

---

Agentes infecciosos virais como o vírus da varicela e do Epstein-Barr podem estar relacionados na etiologia da doença. Casos de esclerodermia cutânea também foram descritos após aplicação de vacina contra tuberculose (BCG - Bacilo de Calmette-Guérin), sarampo / rubéola / cachumba (MMR) e antitetânica (Burns et al, 2004. Sampaio C et al, 2006).

A *Borrelia burgdorferi* foi relacionada à etiologia dessa dermatose em alguns relatos, porém trabalhos mais recentes não confirmaram essa possibilidade (Wienecke et al, 1995. Weide B et al, 2000).

A incidência familiar da esclerodermia cutânea é rara, mas tem sido descrita em alguns casos entre irmãos e também em duas ou três gerações de familiares. Fatores genéticos e imunológicos estão associados na etiopatogenia da doença. A ativação do sistema imunológico a partir do estímulo inicial resulta em liberação de citocinas e desencadeamento de eventos em cascata. Parece ocorrer a participação dos antígenos de histocompatibilidade (HLA). A expressão do HLA classe II está correlacionada à ativação e proliferação dos fibroblastos (Burns et al, 2004. Sampaio C et al, 2006).

A presença de auto-anticorpos, e a associação com outras doenças auto-imunes como lúpus eritematoso em pacientes e seus familiares, demonstra relação com auto-imunidade (Sampaio C et al, 2006).

Os auto-anticorpos estão relacionados principalmente com a esclerodermia sistêmica e são detectados através da imunofluorescência indireta em cultura de células. O antiescleroderma-70 (anti Scl-70) é um desses auto-anticorpos cujo antígeno é uma enzima nuclear do DNA

---



topoisomerase. Em relato recente, o anticorpo antitopoisomerase II  $\alpha$  foi encontrado com grande frequência em casos de esclerodermia cutânea, enquanto o anticorpo antitopoisomerase I, que é específico na esclerodermia sistêmica, não foi detectado (Takehara e Sato, 2005).

### 3.1.2.4. Patogênese

Na patogênese da esclerose, três componentes estão envolvidos: o dano vascular, a ativação de linfócitos T e a alteração da produção do tecido conjuntivo pelos fibroblastos (figura 1).

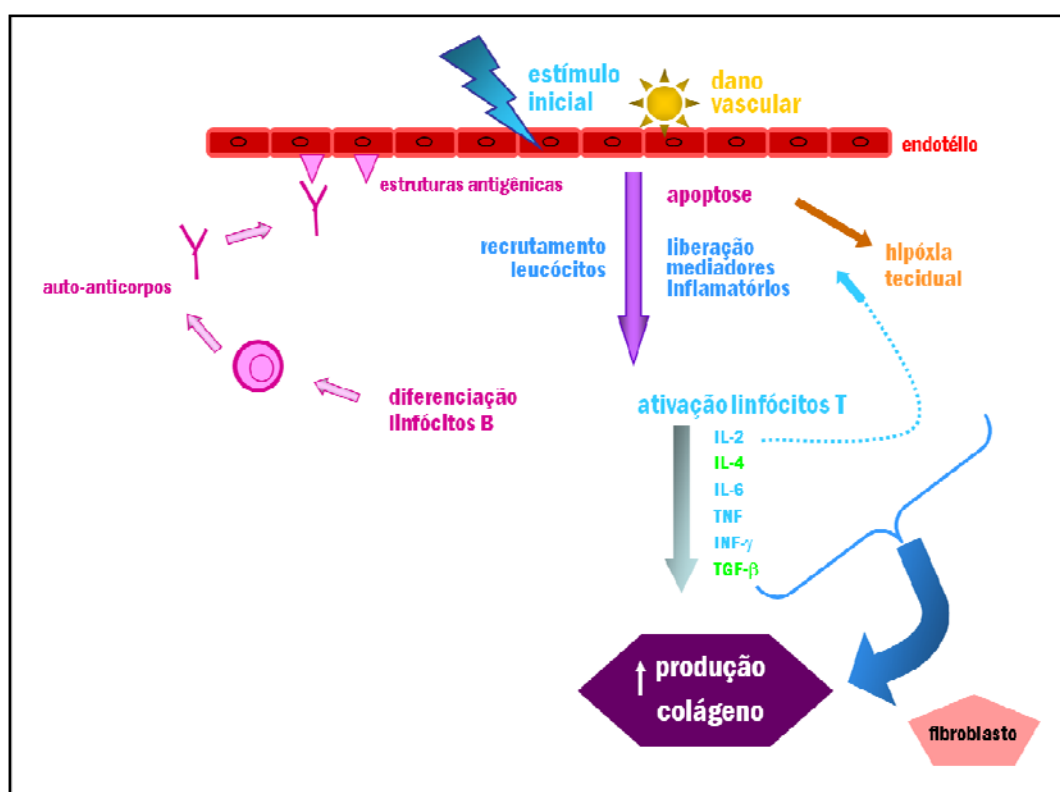


Figura 1 - Patogênese da esclerose

O estímulo inicial, descrito no item 3.1.2.3, induz apoptose das células no endotélio vascular. Essa injúria expõe estruturas antigênicas, que expressam moléculas de adesão, desencadeando um mecanismo imunológico em cascata. Linfócitos T ativados secretam interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina 4 (IL-4), entre outras citocinas, favorecendo a migração de células inflamatórias como linfócitos, plasmócitos e fibroblastos-histiócitos ao redor dos vasos, glândulas sudoríparas écrinas e tecido subcutâneo.

Em consequência das lesões vasculares ocorrem alteração da permeabilidade da parede dos vasos e edema endotelial, ficando estes vasos com sua luz diminuída e parede espessada, ocasionando hipóxia tecidual.

Linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativados, após sua diferenciação para Th2, produzem interleucina 4 (IL-4) e aumentam diretamente a produção do fator  $\beta$  de transformação e crescimento (TGF- $\beta$ ) pelos próprios linfócitos T.

Essas duas citocinas (IL-4 e TGF- $\beta$ ) estão principalmente relacionadas na indução do aumento da produção do colágeno (tipo I, II e III) e de outras proteínas da matriz extracelular, como as glicosaminoglicanas e fibronectinas, pelos fibroblastos. Acredita-se que a resposta imune controlada pela IL-4 e TGF- $\beta$  estimule células que estão envolvidas no desenvolvimento da esclerose da pele.

A IL-4, além de aumentar a produção do colágeno patológico, induz o recrutamento de eosinófilos, os quais são regularmente encontrados na fase

---

inflamatória inicial da esclerodermia cutânea e sistêmica (Kissin e Korn, 2003. Bhogal, 2005. Falanga e Killoran, 2008. Röcken e Ghoreschi, 2008).

Todo esse processo é mantido através da estimulação dos linfócitos Th1 e Th2 pela injúria no endotélio dos vasos, induzindo a produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ , TGF), as quais estimulam os linfócitos B a produzirem auto-anticorpos específicos e inespecíficos. Essa fase inflamatória é demonstrada em 85% dos portadores de esclerodermia cutânea (Duarte, 2004).

Outro fator que parece estar relacionado na patogênese da doença é a diminuição da ação da colagenase, enzima que degrada o colágeno. A cultura de fibroblastos de pacientes com esclerodermia sistêmica mostrou diminuição na expressão da colagenase (Takeda et al, 1994).

### **3.1.2.5. Manifestações clínicas**

O quadro clínico apresenta duas fases de evolução. As lesões iniciam-se como máculas eritematosas ou violáceas, com evolução centrífuga, superfície lisa, perda de pêlos e diminuição da sudorese local. O centro dessas lesões torna-se branco-amarelado, gradualmente deprimido e endurecido. Ao redor da área rígida central encontra-se um halo eritematoso ou às vezes violáceo, denominado anel lilás. Nessa fase, chamada inflamatória, o pinçamento da pele à palpação é difícil. A lesão progride com coloração branco-marfínico na área central, atrófica, circundado por placa esclerótica. Esta é a chamada fase de estado da doença (Salmon-Ehr et al, 1998. Sehgal et al, 2002. Duarte, 2004).

---

A classificação clínica depende da morfologia, topografia, extensão e profundidade das lesões (Bono e Dupin, 2006).

O envolvimento cutâneo pode ocorrer desde a epiderme, derme, subcutâneo, até a fáscia muscular e, algumas vezes, o próprio músculo (Duarte, 2004).

Segundo Sampaio e Rivitti (2007), os tipos clínicos de acometimento cutâneo, também denominado morféia, são divididos em:

- 1 - Esclerodermia em placas.
- 2 - Esclerodermia em gotas.
- 3 - Esclerodermia fronto-parietal “em golpe de sabre”, com ou sem hemiatrofia da face (Síndrome de *Parry-Romberg*).
- 4 - Esclerodermia linear ou segmentar.
- 5 - Esclerodermia profunda (subcutânea).
- 6 - Esclerodermia generalizada.
- 7 - Esclerodermia pan-esclerótica da infância.

Alguns autores consideram a esclerodermia “em golpe de sabre” uma forma de esclerodermia linear. Outras dermatoses esclerodermiformes, como a atrofodermia de Pierini e Pasini, a fasciíte eosinofílica e o líquen escleroso e atrófico, são classificadas como subtipos de esclerodermia localizada, mas esse aspecto ainda é controverso (Laxer e Zulian, 2006. Sampaio e Rivitti, 2007).

A apresentação clínica mais freqüente é a forma em placa.

---

A forma cutânea generalizada lembra, no início, a forma sistêmica de esclerodermia, mas esta entidade clínica evolui com esclerose digital, fenômeno de Raynaud, envolvimento do trato gastrointestinal e pulmão (Röcken e Ghoreschi, 2008).

Em crianças é comum ocorrerem formas lineares extensas, graves, envolvendo toda espessura da pele. Essa variante está presente em dois terços dos portadores de esclerodermia cutânea menores de dezoito anos e geralmente determina lesões atróficas deformantes, com anquiloses de extremidades, retardando o desenvolvimento normal do membro acometido (Bono e Dupin, 2006).

#### **3.1.2.6. Tratamento**

A esclerodermia cutânea é considerada uma doença autolimitada. Não existe consenso quanto à eficácia das modalidades terapêuticas empregadas. Vários relatos publicados foram baseados em observações únicas ou com número maior de pacientes, sem controle. A melhora correlacionada às várias medicações pode decorrer da evolução normal da doença. Estudos controle, randomizados, bem realizados são raros (Sampaio e Rivitti, 2007. Röcken e Ghoreschi, 2008).

O tratamento é dirigido aos componentes inflamatórios, liberação de citocinas, ativação e depósito do colágeno visando diminuir a fase inflamatória e minimizar a fase de estado da esclerodermia cutânea. Deve ser indicado de acordo com a extensão e gravidade da doença (Falanga e Killoran, 2008).

---

As medicações tópicas empregadas são corticoesteróides, calcipotriol e tacrolimos. A melhora com o uso do corticoesteróide é questionada; tópicos com alta potência podem reduzir a inflamação em lesões superficiais. O uso dos inibidores da calcineurina e dos derivados da vitamina D parece ser efetivo (Röcken e Ghoreschi, 2008).

Na literatura é descrito também o uso do imiquimod tópico no tratamento de esclerodermia cutânea. Essa droga inibe o fator  $\beta$  de transformação e crescimento (TGF- $\beta$ ) através da indução do interferon -  $\gamma$  (Dytoc et al, 2005).

Algumas das opções terapêuticas sistêmicas são corticoesteróides, penicilamina, ciclofosfamida, calcitriol, interferon- $\gamma$  e metotrexato. O uso do corticoesteróide sistêmico é útil apenas na fase inflamatória da esclerodermia cutânea, não melhorando a esclerose já instalada na fase de estado da doença. Da mesma forma o metotrexato é uma alternativa na fase aguda da esclerodermia (Röcken e Ghoreschi, 2008). Essas duas drogas podem ser utilizadas em associações (Kreuter et al, 2005. Laxer e Zulian, 2006). A ciclofosfamida utilizada nas formas de esclerodermia sistêmica pode ser indicada nas formas cutâneas encurtando o tempo de doença e prevenindo seqüelas graves (Duarte, 2004). A penicilamina é menos utilizada em função dos seus efeitos colaterais e o calcitriol, apesar dos seus efeitos anti-inflamatórios e moduladores, não apresenta eficácia clínica (Röcken e Ghoreschi, 2008). O interferon- $\gamma$  normaliza a produção do colágeno pelos fibroblastos *in vitro*. Estudos controlados não demonstram sua eficácia na melhora da esclerose (Hunzelmann et al, 1997).

---

Muitos relatos da literatura apontam a fototerapia como modalidade terapêutica com evolução favorável nas formas cutâneas extensas e até sistêmicas (Duarte, 2004. Breuckmann et al, 2004. Brenner et al, 2005. Laxer et al, 2006. Kreuter et al, 2006).

## **3.2. Fototerapia**

### **3.2.1. Histórico**

As primeiras descrições do uso da fototerapia datam do ano de 1400 pelos hindus, que utilizavam plantas medicinais associadas à exposição ao sol para tratamento de vitiligo (Roelandts, 2002). Mas, a partir de 1903, quando Niels Finsen recebeu o prêmio Nobel pelo sucesso do tratamento do lúpus vulgar com a radiação ultravioleta (UV), foi que a fototerapia começou a ser realmente estudada e praticada para tratamento de várias dermatoses (Roelandts, 2002).

Durante a 1ª guerra mundial (1914-1918) iniciou-se o tratamento de úlceras traumáticas com o uso de fototerapia através da luz solar, observando-se bons resultados (Roelandts, 2002).

Em 1925 Goeckerman introduziu a combinação de coaltar e radiação ultravioleta para tratamento da psoríase (Menter et al, 1996) que ainda é utilizada em alguns serviços.

Em 1948 Mofty relatou os efeitos obtidos com *8-methoxypsoralen* (8-MOP) na terapia do vitiligo. A seguir, Lerner mostrou que tal substância teria seus efeitos potencializados pela radiação UV, compreendida entre 320–400 nm, constituindo o tratamento denominado PUVA. Em 1974 vários autores

---

(Parrish, Fitzpatrick, Tanenbaum e colaboradores) relataram os efeitos benéficos dessa modalidade terapêutica na psoríase. Desde então, outra série de doenças foi descrita como responsivas à terapia com radiação UV (Albert e Ostheimer, 2002).

O maior passo foi dado quando se descobriu, em 1988, que a pequena faixa de UVB entre 311 e 313 nm, denominada UVB de banda estreita (*narrow-band*), seria mais eficaz que a UVB para tratamento de psoríase (Roelandts, 2002).

---



### 3.2.2. Fotobiologia

Os raios ultravioletas correspondem a 5% da radiação solar terrestre e representam uma pequena parte do espectro eletromagnético. Outras regiões desse espectro incluem microondas, ondas de rádio, radiação infravermelha, luz visível, raios-x e radiação gama (Diffey, 2002). O comprimento de onda de cada tipo de radiação é que define as suas características (figura 2).

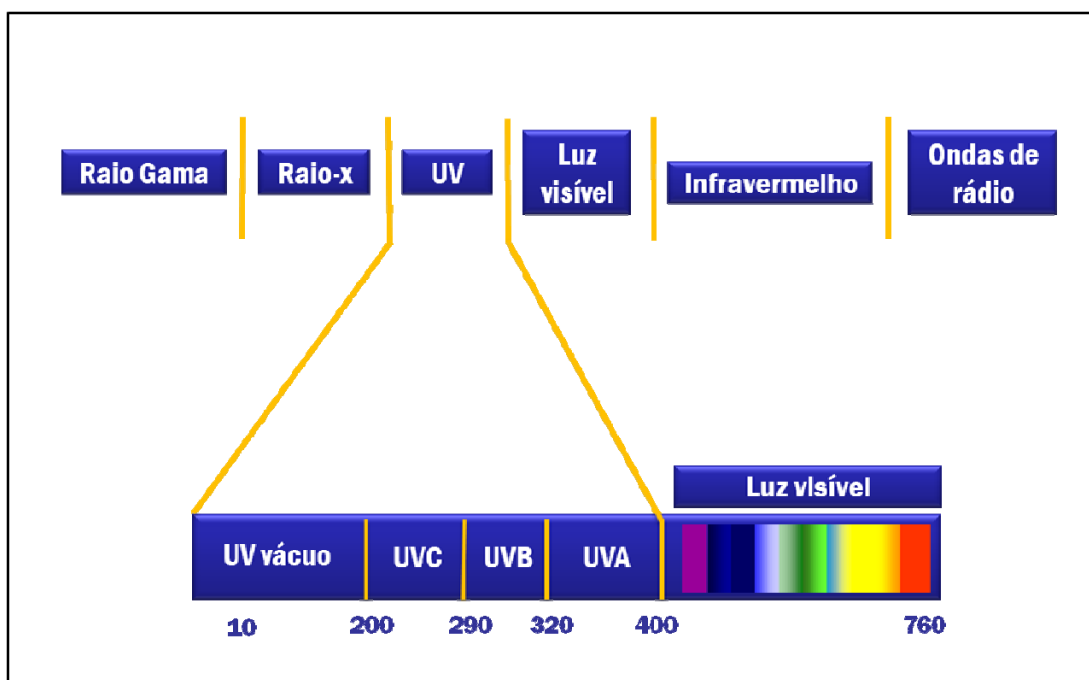
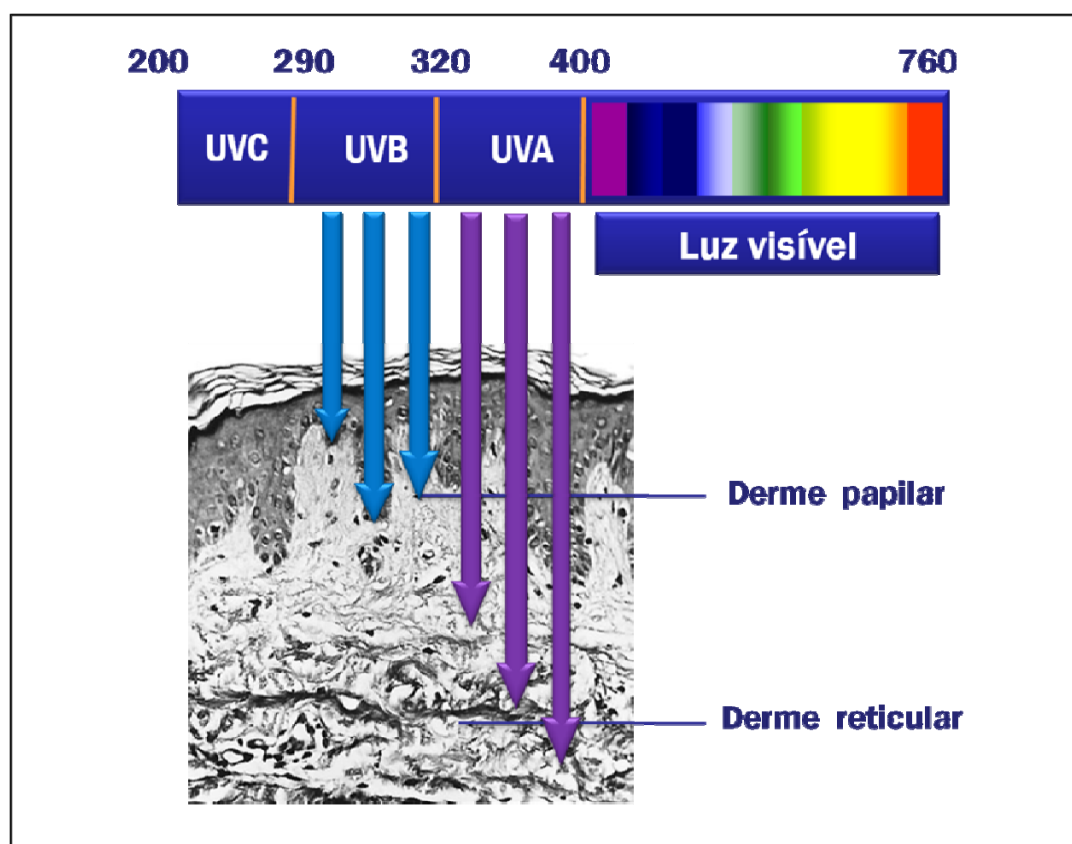


Figura 2 - Espectro da radiação solar (comprimento da radiação em nanômetros – nm)

Os raios ultravioletas são divididos em: UVA- 400-320 nanômetros (nm); UVB- 320-290 nm; e UVC- 290-200 nm.

A UVA é subdividida em UVA I (340-400 nm) e UVA II (320-340 nm). A faixa de radiação UVB entre 311-312 nm é denominada UVB de banda estreita.

A radiação UVA atinge a epiderme, derme superficial e média, e a UVB atinge a epiderme e a derme superficial (figura 3).



**Figura 3 - Demonstração da profundidade atingida pela radiação UVA e UVB na pele (comprimento da radiação em nanômetros - nm)**

Tanto UVB como UVA agem sobre os queratinócitos. A partir da absorção da luz UV pelos nucleotídeos, há formação de fotoprodutos do DNA, principalmente nas bases pirimidínicas. Iniciam-se então as reações fotoquímicas que levam às alterações bioquímicas nos tecidos, como a indução da atividade de algumas enzimas, secreção de citocinas e reparo de

estruturas (Hönigsmann, 2001), dependendo do comprimento de onda da luz utilizada.

As moléculas que absorvem a luz na pele são chamadas de cromóforos (Hönigsmann, 2001). O cromóforo mais importante é a melanina, que absorve tanto UVA como UVB. O DNA é o mais importante cromóforo para resposta fotobiológica na escala UVB. Triptofano, 7-dehidrocolesterol, ácido urocânico, piridolina (colágeno) e desmosina (elastina) também são cromóforos para UVB. Os co-fatores nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD) são cromóforos para UVA. Não são todos os cromóforos que são capazes de iniciar uma reação fotoquímica na pele (Duarte et al, 2006).

As principais respostas induzidas pela radiação ultravioleta sobre a pele são:

**Efeito antiinflamatório / imunossupressor**

- a) Alteração da produção de citocinas como de interleucina 10 (IL-10), interferon-gama (INF- $\gamma$ ), interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ).
  - b) Indução na produção de prostaglandina E pelos queratinócitos, levando à diminuição da expressão molecular na superfície das células apresentadoras de antígeno e, por conseqüência, diminuindo a ativação dos linfócitos T.
  - c) Ação nos receptores de superfície dos queratinócitos e nas células apresentadoras de antígeno, alterando a liberação das moléculas de adesão (ICAM-1).
-

### **Efeito antiproliferativo**

- a) UVB e UVA levam à formação de fotoprodutos de DNA, acarretando a redução da síntese de DNA e, em conseqüência, diminuição da proliferação celular.
- b) UVB e UVA têm ação antiproliferativa pela indução de apoptose dos queratinócitos, entre outras células (Horio, 2000. Couven et al, 1999. Weichenthal e Schwarz, 2005).

### **3.2.3. Tipos de fototerapia**

#### **3.2.3.1. Fototerapia com UVB**

As lâmpadas de UVB emitem ondas de 290 a 320 nm de comprimento.

Existem dois tipos de lâmpadas UVB, sendo uma de largo espectro, e a outra, que emite ondas de 311 a 312 nm de comprimento, denominada UVB de banda estreita (*narrow-band*) (Duarte et al, 2006).

#### **3.2.3.2. Fototerapia com fotoquimioterapia (PUVA)**

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

Psoralênicos é o termo usado genericamente para se descrever compostos chamados furocumarínicos encontrados em plantas. São substâncias que, quando estimuladas pelo UV, ligam-se às bases

---

pirimidínicas do DNA celular, iniciando as reações fotoquímicas na pele (Hönigsmann, 2001. Morison, 1993)

Os psoralênicos mais utilizados na dermatologia são: 8-*methoxypsoralen* (8-MOP, *methoxalen*), 5-*methoxypsoralen* (5-MOP, *bergapten*) e o 4,5',8-*trimethylpsoralen* (4,5',8-TMP, *trioxalem*, ou trissoralen) (Duarte et al, 2006).

Os psoralênicos orais são metabolizados no fígado, com concentração sanguínea máxima entre uma e três horas. Drogas que ativam as enzimas do citocromo P-450 aceleram e aumentam o seu metabolismo (Hönigsmann, 2001). A eliminação é renal e ocorre entre 12-24 horas (Hönigsmann, 2001. Morison, 1993).

O 8-MOP e o 4,5', 8-TMP podem ser usados tanto na forma sistêmica como na forma tópica, enquanto o 5-MOP apenas na forma sistêmica.

Na utilização do método PUVA, o psoralênico é fotoativado pela radiação UVA induzindo a reações fototóxicas repetidas e controladas.

### **3.2.3.3. Outras formas de fototerapia**

Outras formas de fototerapia com UVA são descritas, como a fotofereze extracorpórea, normalmente indicada para linfoma cutâneo de células T (Zackheim, 1999). Após a ingestão do psoralênico, as células mononucleares circulantes são expostas a PUVA através de um sistema de exposição extracorpóreo e depois retornam ao paciente.

A fototerapia com UVA de comprimento de onda entre 340 - 400nm (UVA-1) não utiliza o psoralênico. Esse método está indicado principalmente

---

para o tratamento da dermatite atópica. Por ser uma modalidade terapêutica só recentemente utilizada, seus efeitos em longo prazo ainda são desconhecidos (Krutmann, 2000). Alguns autores descrevem o uso da radiação UVA-1 no tratamento da esclerodermia (Seghal et al, 2002. Breuckmann et al, 2004. Brenner et al, 2005. Kreuter et al, 2006).

PUVA imersão ou *bath* PUVA foi idealizado para ser utilizado nos casos em que há indicação de PUVA sistêmico, com o intuito de diminuir a dose de exposição à UVA (Cooper, 2000). É particularmente útil nos pacientes que tomam outras medicações sistêmicas (Cooper, 2000) ou com intolerância aos psoralênicos (Abel, 1999). Utiliza-se o 8 - MOP diluído em água morna, imergindo o local a ser tratado minutos antes da irradiação UVA.

#### **3.2.4. Efeitos colaterais da fototerapia**

Os efeitos colaterais da fototerapia são divididos em agudos e crônicos (Laube e George, 2001).

##### **- Efeitos colaterais agudos**

Os sintomas agudos podem estar relacionados aos psoralênicos ou à própria luz ultravioleta. Os sintomas gastrointestinais, pelo uso do psoralênico, são náuseas, cefaléia e tontura, que podem ser melhorados com a ingestão de alimentos antes da medicação. Os efeitos colaterais agudos pela exposição à luz ultravioleta são do tipo fototóxicos, como o eritema, prurido, a onicólise e hemorragia subungueal (Hönigsmann, 2001).

---

- Efeitos colaterais crônicos

Os principais efeitos crônicos da fototerapia são a carcinogênese e o fotoenvelhecimento, incluindo a xerose, elastose e alterações do pigmento da pele como a formação de lentigos. Também pode estar relacionado com o desenvolvimento de catarata (Hönigsmann, 2001).

### **3.2.5. Indicações da fototerapia**

A fototerapia é um método de tratamento que pode ser utilizado em várias doenças de pele, onde as dermatoses inflamatórias e o linfoma cutâneo de células T são suas principais indicações.

Na esclerodermia, o tratamento com PUVA está indicado tanto em formas generalizadas como em formas localizadas, utilizando PUVA sistêmico ou PUVA tópico, respectivamente. A radiação UVB de banda estreita é uma opção de fototerapia quando há contra-indicação de PUVA (Duarte et al, 2006. Kreuter et al, 2006).

O tratamento com radiação UVA-1 está indicado na esclerodermia segundo vários relatos da literatura (Seghal et al, 2002. Breuckmann et al, 2004. Brenner et al, 2005. Kreuter et al, 2006), porém não dispomos desse tipo de lâmpada em nosso país.

### **3.3. Fototerapia na Esclerodermia**

A primeira descrição do tratamento com fototerapia para esclerodermia cutânea foi feita por Kerscher, em 1994, utilizando PUVA imersão ou *bath* PUVA. Scharffetter-Kochanek, em 1995, obtiveram bons

---

resultados com PUVA nas formas generalizadas em crianças. No mesmo ano Kerschmer demonstrou boa resposta com o uso da UVA 1 nas formas cutâneas. Em 1996, o mesmo autor publicou um estudo em que relatou melhora em quase todos os 17 pacientes com esclerodermia cutânea submetidos ao *bath* PUVA e acompanhados por um ano sem recidivas. Morison, em 1997, relatou melhora das formas lineares e generalizadas com PUVA. Outros autores descreveram resultados satisfatórios com o uso de UVA em baixa dose (Seghal et al, 2002).

Segundo alguns autores, a fototerapia é uma contribuição valiosa às poucas opções terapêuticas para as formas localizadas e sistêmicas de esclerodermia (Grundmann-Kollmann et al, 2000).

Em artigo de revisão publicado em 2005 sobre fototerapia e doenças escleróticas da pele, os autores consideraram o tratamento enriquecedor no painel terapêutico, mostrando ser proveitoso especialmente na esclerodermia cutânea (Brenner et al, 2005).

Em 2006 Kreuter e colaboradores apresentaram um estudo controlado, randomizado, comparando a eficácia e a segurança entre o tratamento com UVA1 e UVB de banda estreita. Os autores concluíram serem ambas as opções terapêuticas efetivas na esclerodermia cutânea, seguras na relação risco/benefício. Os melhores resultados foram com o uso de UVA1, podendo ser considerado primeira indicação para tratamento da esclerodermia cutânea (Kreuter et al, 2006).

---



### 3.3.1. Mecanismo de ação

São três as principais ações da fototerapia na esclerodermia cutânea: indução da síntese de collagenase, imunomodulação da inflamação e apoptose dos linfócitos T (Breuckmann et al, 2004) (figura 4).

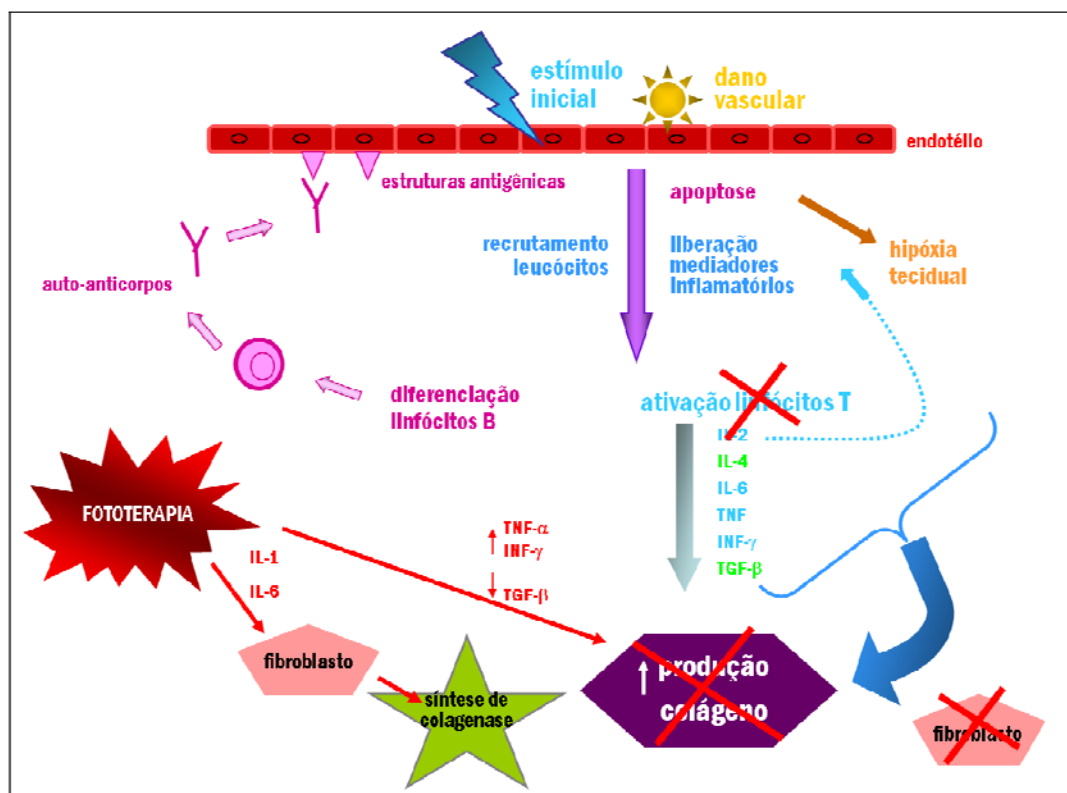


Figura 4 - Mecanismo de ação da fototerapia na patogênese da esclerose

A radiação UVA, assim como a UVB, tem ação nos fibroblastos dérmicos, induzindo aumento na síntese da collagenase 1 (Weichenthal et al, 2005). Nesse processo há a participação de citocinas e fatores solúveis, como a IL-1 e IL-6, liberadas após o estímulo dessa radiação (Breuckmann et al, 2004).

Também ocorre aumento da produção de  $\text{TNF-}\alpha$ , inibindo a síntese de colágeno pelos fibroblastos (Chizzolini et al, 2003). Outros mediadores

envolvidos nesse mecanismo são o IFN- $\gamma$  com sua expressão aumentada e a diminuição do TGF- $\beta$  (Brenner et al, 2005. El-Mofty et al, 2004).

Foi descrito na literatura a ação da fototerapia no colágeno “in vitro”. Tanto a fotoquimioterapia (PUVA) quanto a radiação UVA1 induzem a expressão da metaloproteinase 1 na matriz. Essa enzima é um tipo de colagenase que reduz o proto-colágeno e o colágeno da derme (Rocken e Ghoreschi, 2008. Gruss et al, 1997. Kercher et al, 1996. Stege et al, 1997). Além disso, a radiação UVA induz a diminuição da atividade das prolil-hidroxilases, enzimas que estabilizam a estrutura do colágeno (Brenner et al, 2005).

O efeito imunossupressor da fototerapia, tanto pela radiação UVA quanto UVB, determina apoptose de linfócitos T e fibroblastos na derme, agindo nos mecanismos etiopatogênicos da doença (Brenner et al, 2005. Breuckmann et al, 2004. Weichenthal et al, 2005).

### **3.3.2. Avaliação da resposta terapêutica**

A melhora da dermatose pode ser documentada medindo-se a espessura e a densidade da pele através do método por imagem (ultrasonografia de alta frequência) ou pelo exame histopatológico (Rocken e Ghoreschi, 2008. Gruss et al, 1997. Kercher et al, 1996. Stege et al, 1997).

Trabalhos na literatura indicam o uso do ultra-som de alta frequência para demonstrar a diminuição da espessura da pele acometida pela dermatose após o tratamento com fototerapia (Kreuter et al, 2006. Schmidt-Wendtner e Burgdorf, 2005. Weichenthal et al, 2005).

---

### 3.4. Ultra-sonografia da pele

O exame de ultra-som é uma importante ferramenta em dermatologia. O uso é fácil, seguro, não invasivo e acrescenta importantes informações diagnósticas (Schmidt-Wendtner e Burgdorf, 2005. Li et al, 2007).

O ultra-som convencional, com o transdutor de 7,5 a 10 megahertz (MHz), proporciona melhor estudo em profundidade.

Para o estudo de lesões superficiais, em que se quer determinar seus limites (extensão lateral e profunda), ou em casos de lesões palpáveis apenas, localizadas no tecido subcutâneo, é necessário na ultra-sonografia o uso de transdutores de alta frequência (15 a 20 MHz). Estes são capazes de medir, por exemplo, desde a espessura de tumores até a espessura das camadas da pele. Auxilia na identificação e localização exata das lesões, assim como suas dimensões (Bouer e Saito, 2004).

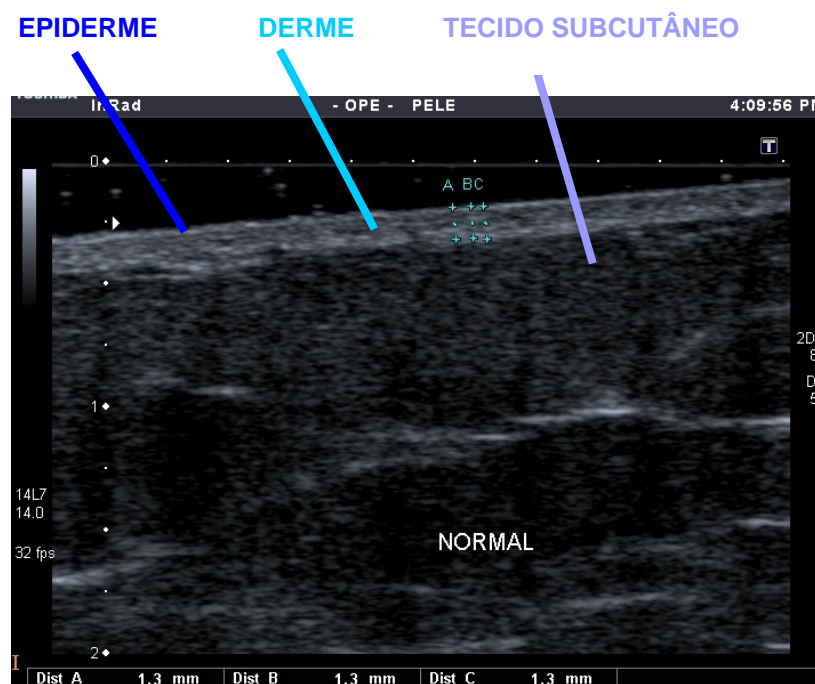
Quanto maior a frequência do transdutor, melhor será a resolução da imagem. Porém a penetração em profundidade do feixe sonoro do aparelho será mais baixa e o campo visual ficará menor (Quadro 1) (Bouer e Saito, 2004).

**Quadro 1 - Frequência dos transdutores (em MHz), a resolução e penetração (em mm) do feixe sonoro**

Frequência	Resolução (mm)		Penetração (mm)
	Axial	Lateral	
7,5 MHz	0,20	0,40	>15
10 MHz	0,15	0,30	>15
20 MHz	0,05-0,10	0,20-0,35	6-7
50 MHz	0,039	0,12	4
100 MHz	0,011	0,03	2

(Bouer e Saito, 2004)

A imagem ultra-sonográfica da pele normal é composta por cinco camadas. A partir da superfície, a primeira camada a ser visualizada aparece anecogênica, ou seja, escura, que corresponde à camada de gel utilizado no exame. A segunda camada mostra uma linha fina ecogênica, a epiderme, na interface entre o gel e a pele. Sua espessura de 0,06 a 0,6 mm apenas pode ser definida por transdutores com frequência de 20 MHz ou mais. A derme, terceira camada, aparece hiperecogênica. Sua espessura normal varia de 1 a 4 mm. Com o uso de transdutor maior que 13 MHz é possível diferenciar a derme papilar da reticular. A quarta camada, tecido subcutâneo, tem espessura variável e aparece hipoecogênica no exame. Seu limite com a derme é bem definido, porém não é linear. A última camada hiperecogênica corresponde à fascia muscular (Figura 5) (Bouer e Saito, 2004).



**Figura 5 - Pele normal, ao exame de ultra-som com transdutor de alta frequência, evidenciando a epiderme, derme e tecido subcutâneo**

As utilizações mais freqüentes deste exame são: avaliação de lesão tumoral cutânea antes de procedimentos como cirurgia, laser ou radioterapia; estudo seriado da pele em pacientes submetidos à aplicação tópica de corticosteróides; e avaliação dos efeitos terapêuticos em dermatoses inflamatórias crônicas, como psoríase ou esclerodermia (Bouer e Saito, 2004).

#### **3.4.1. Esclerodermia e ultra-som**

A utilização do exame de imagem do tipo ultra-som foi descrito pela primeira vez na dermatologia em 1979 por Alexander e Miller.

Muitos outros trabalhos foram apresentados, para diversas dermatoses, utilizando aparelhos com transdutores convencionais.

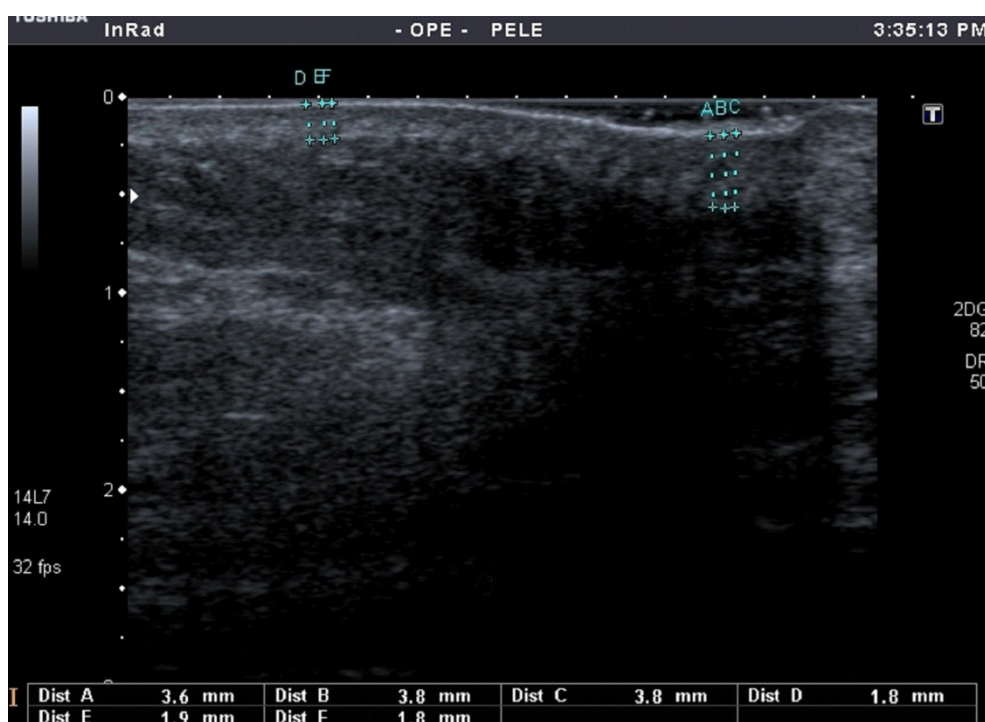
O uso do ultra-som na esclerodermia foi publicado em 1984, por Serup, utilizando um transdutor de alta freqüência (15 MHz) para estudar a espessura da pele. Outros autores como Akersson, Myers, em 1986, também demonstraram o uso desses transdutores na avaliação da esclerose da pele. Em 1995, Ihn utilizou um transdutor de 30 MHz em esclerodermia sistêmica (Bouer e Saito, 2004).

No início da doença, o que se observa no exame é o aumento da espessura da derme com hipoecogenicidade difusa. Na progressão da dermatose ocorre redução difusa da espessura da derme com aumento da ecogenicidade. Nas duas fases observa-se perda do limite das camadas papilar e reticular da derme. Na figura 6 se observa a transição da pele

---

normal com a pele acometida pela esclerodermia, ao exame de ultra-som com transdutor de alta freqüência.

Os autores indicam, para o acompanhamento da resposta terapêutica na esclerodermia, a avaliação com transdutores de 13 MHz (Bouer e Saito, 2004).



**Figura 6 - Ultra-som mostrando transição da pele normal (D, E, F) com a pele acometida pela esclerodermia (A, B, C)**

CASUÍSTICA E MÉTODOS

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1. Casuística**

Durante o período de janeiro a dezembro de 2007, foram selecionados e encaminhados ao Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de esclerodermia cutânea para tratamento com fototerapia.

Os pacientes com a forma de esclerodermia sistêmica, suas variantes e associações, não participaram do grupo estudado.

#### **4.1.1. Critérios de inclusão e exclusão**

##### **Critérios de inclusão**

Sujeitos da pesquisa:

- a) Com esclerodermia cutânea, diagnóstico clínico e histopatológico;
  - b) Com ausência de tratamento prévio para a dermatose ou não responsivos a tratamentos anteriores realizados, no mínimo, três meses antes da adesão ao trabalho;
  - c) Que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.
-



### Critérios de exclusão

Sujeitos da pesquisa:

- a) Que utilizavam medicações para esclerodermia cutânea;
- b) Com esclerodermia sistêmica, suas variantes ou associações com outras colagenoses;
- c) Com hábito de bronzear-se artificial ou naturalmente;
- d) Com alterações laboratoriais contra-indicando a fototerapia.

#### 4.1.2. Caracterização do grupo

Foram selecionados 11 pacientes, com diagnóstico de esclerodermia cutânea, para o tratamento com fototerapia. Todos assinaram o termo de consentimento informado (Anexo A). Os dados epidemiológicos e o controle das sessões de fototerapia foram relacionados no protocolo utilizado no Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo (Anexo B).

Neste grupo, a distribuição quanto ao sexo foi de sete mulheres (64%) e quatro homens (36%), sendo nove brancos (82%) e dois pardos (18%). Na tabela 1 tem-se a distribuição de acordo com sexo e cor.

**Tabela 1 - Distribuição dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com sexo e cor**

Sexo / Cor	Branca		Parda		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Feminino</b>	6	55	1	9	7	64
<b>Masculino</b>	3	27	1	9	4	36
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>82</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

Com relação à idade (tabela 2), dois estavam na faixa etária de 1-9 anos (18%), cinco entre 10-19 anos (46%), e quatro entre 20-29 anos (36%).

**Tabela 2 - Distribuição dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com a idade**

<b>Idade (anos)</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
1 – 9	2	18
10 – 19	5	46
20 – 29	4	36
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

#### **4.1.3. Classificação clínica das lesões**

Nos 11 pacientes foram estudadas 17 lesões de esclerodermia, pois os pacientes de número seis e número nove apresentavam duas lesões cada. No paciente número oito, com lesão do tipo linear, dois locais distintos foram avaliados. No paciente de número três, com a forma generalizada, consideraram-se quatro locais para avaliação em função da extensão do quadro (Tabela 3).

**Tabela 3 - Distribuição dos 11 pacientes estudados de acordo com a localização das 17 lesões de esclerodermia cutânea avaliadas**

Paciente	Tipo esclerodermia	Lesão	Local
1	Placa	1	Coxa esquerda
2	Placa	2	Região infra-escapular esquerda
3	Generalizada	3	Dorso à esquerda
		4	Dorso à direita
		5	Panturrilha direita
		6	Panturrilha esquerda
4	Placa	7	Hipocôndrio direito
5	Placa	8	Cervical esquerda
6	Placa	9	Antebraço direito
		10	Braço direito
7	Linear	11	Membro superior esquerdo
8	Linear	12	Membro inferior direito
		13	Glúteo direito
9	Placa	14	Coxa direita
		15	Perna direita
10	Linear	16	Região frontal
11	Linear	17	Antebraço esquerdo

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

Seguem abaixo (tabela 4) os dados referentes ao tipo de esclerodermia cutânea dos pacientes, de acordo com a classificação clínica e estágio evolutivo das lesões estudadas.

O grupo apresentou oito lesões com a forma cutânea em placa (47%), cinco com a forma linear (29%) e quatro com a forma generalizada de esclerodermia cutânea (24%) (Anexo C).

Em relação ao estágio evolutivo, a distribuição foi de oito lesões na fase inflamatória (48%) e nove lesões na fase de estado (52%) (Anexo D).

**Tabela 4 - Distribuição das 17 lesões dos 11 pacientes com esclerodermia cutânea tratados com fototerapia, de acordo com o tipo clínico e estágio evolutivo**

Tipo/ Estágio	Placa		Linear		Generalizada		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Inflamatório	4	24	0	0	4	24	8	48
De estado	4	23	5	29	0	0	9	52
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>47</b>	<b>5</b>	<b>29</b>	<b>4</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

#### **4.1.4. Exames pré-tratamento**

Para realizar o tratamento com segurança, todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais, de acordo com o tipo de fototerapia:

- Fotoquimioterapia (PUVA) sistêmico: hemograma, transaminases hepáticas, creatinina, uréia, FAN, teste de gravidez para mulheres e avaliação oftalmológica (exame fundo de olho).
  - UVB de banda estreita: hemograma e FAN.
  - Fotoquimioterapia (PUVA) localizado: não foram solicitados exames laboratoriais.
-

## 4.2. Métodos

### 4.2.1. Avaliação clínica

Os pacientes foram classificados de acordo com o tipo de esclerodermia cutânea e o estágio evolutivo das lesões: inflamatórias ou de estado.

As lesões foram avaliadas antes e após o tratamento pela palpação clínica, realizada pela própria autora, em busca de resistência ao pinçamento ou endurecimento da pele. Esse pregueamento cutâneo foi julgado de acordo com escala graduada de zero (sem esclerose, pregueamento normal) a três (esclerose grave, sem pregueamento) como descrito por Rook et al, em 1992 (Quadro 2).

**Quadro 2 - Escala de graduação de acordo com a resistência ao pinçamento da pele.**

0	Pele normal, sem esclerose
1	Esclerose discreta, leve dificuldade no pregueamento cutâneo
2	Esclerose moderada, difícil pregueamento cutâneo
3	Esclerose grave, sem pregueamento cutâneo

(Rook et al, 1992)

#### **4.2.2. Avaliação ultra-sonográfica**

O grupo selecionado foi submetido ao exame de ultra-som da pele, com a finalidade de mensurar a espessura da derme antes do tratamento e ao final da 12<sup>a</sup> semana de fototerapia. Foram avaliadas tanto as áreas comprometidas com a dermatose quanto as contralaterais de pele normal, sempre que possível. O aparelho utilizado nesse estudo foi um ultra-som de alta frequência Toshiba Aplio XG com transdutor multifrequencial de 7 a 14 MHz para melhor definir as estruturas da pele. Esse aparelho possui a capacidade de mensurar a espessura da derme em milímetros (mm).

O Dr. Márcio Bouer, radiologista do Instituto de Radiologia (Inrad) – Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, realizou os exames no próprio departamento (Anexo E).

#### **4.2.3. Tipos de fototerapia utilizados**

##### **4.2.3.1. Fotoquimioterapia sistêmico – PUVA sistêmico**

Esse método combina a associação da radiação ultravioleta A (UVA: 320 a 400 nm) ao psoralênico *8-methoxypsoralen* em cápsulas (Oxoralen<sup>®</sup>) na dose de 0,5 mg/kg, via oral, por sessão. A medicação foi ingerida uma hora e meia antes da irradiação. O equipamento emissor de radiação utilizado foi uma cabine de um metro quadrado com 48 lâmpadas de UVA emitindo 9,0 mW/cm<sup>2</sup>, dispostas verticalmente, com o paciente em posição supina. A dose inicial de UVA foi 1 a 1,5 J/cm<sup>2</sup> de acordo com o tipo de pele. O aumento da dose de irradiação foi de 0,5 J/cm<sup>2</sup> a cada 2 a 3 sessões,

---

dependendo do eritema provocado na pele e da resposta clínica ao tratamento. Todos os pacientes foram submetidos a duas sessões semanais intercaladas entre 48 e 72 horas.

#### **4.2.3.2. Fotoquimioterapia tópico – PUVA tópico**

Esse método combina a associação da radiação ultravioleta A (UVA: 320 a 400 nm) ao psoralênico 4,5',8-*trimethylpsoralen* (trissoralen) em solução alcoólica, na dose de 0,5 %, aplicado topicamente 30 minutos antes da aplicação da irradiação. Dois tipos de equipamentos emissores de radiação UVA foram utilizados: uma placa com cinco lâmpadas paralelas irradiando 8,0 mW/cm<sup>2</sup> ou o *Handsol* (National Biological Corporation. Ohio – USA) com apenas duas lâmpadas paralelas irradiando 7,0 mW/cm<sup>2</sup>, indicado para lesões menores. A dose inicial de UVA foi 0,5 a 0,75 J/cm<sup>2</sup> de acordo com o tipo de pele. O aumento da dose de irradiação foi de 0,25 J/cm<sup>2</sup> a cada 2 a 3 sessões, dependendo do eritema provocado na pele e da resposta clínica ao tratamento. Todos os pacientes foram submetidos a duas sessões semanais intercaladas entre 48 e 72 horas.

#### **4.2.3.3. Fototerapia com UVB de banda estreita**

Esse método utiliza a radiação ultravioleta B de banda estreita (UVB *narrow-band*: 311 nm). Dois tipos de equipamentos emissores de UVB banda estreita foram utilizados: uma cabine (Pró-lumina. São Paulo – Brasil) com 42 lâmpadas paralelas perpendiculares emitindo 1,2 mW/cm<sup>2</sup>, ou uma placa (Pró-lumina. São Paulo – Brasil) com seis lâmpadas paralelas emitindo

---



0,74 mW/cm<sup>2</sup>, indicada para lesões localizadas. A dose inicial foi 100 a 200 mJ/cm<sup>2</sup> de acordo com o tipo de pele. O aumento da dose de irradiação foi de 50 mJ/cm<sup>2</sup> a cada duas sessões, dependendo do eritema provocado na pele e da resposta clínica ao tratamento. Todos os pacientes foram submetidos a duas sessões semanais intercaladas entre 48 e 72 horas.

#### **4.2.4. Indicação do tipo de fototerapia**

Cada paciente foi submetido a apenas um tipo de fototerapia (descritos acima) de acordo com sua idade, condição clínica, localização e extensão da dermatose. Pacientes maiores de 12 anos, com acometimento extenso da dermatose ou com lesões individuais disseminadas, foram submetidos à PUVA sistêmico. Menores de 12 anos, com acometimento extenso, submetidos à radiação UVB de banda estreita. As formas localizadas da doença foram tratadas com PUVA tópico.

#### **4.2.5. Resposta terapêutica**

A resposta terapêutica foi avaliada de acordo com a intensidade de melhora clínica e ultra-sonográfica da dermatose após um período de 12 semanas de tratamento.

Os pacientes que completaram o período de estudo continuaram o tratamento com fototerapia quando necessário.

Todos os pacientes estão sendo acompanhados regularmente, após o término do tratamento, por um período de 12 meses (até dezembro de 2008).

---



## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Avaliação dos pacientes após o tratamento com fototerapia**

#### **5.1.1. Avaliação clínica após o tratamento com fototerapia**

Todos os pacientes selecionados completaram o tratamento proposto de 12 semanas. Foi observado o início da melhora clínica das lesões entre a 7<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> sessão de fototerapia, com média de 10 sessões.

As lesões classificadas de acordo com seu estágio evolutivo foram divididas em dois grupos: inflamatório ou de estado.

A palpação clínica mostrou amolecimento em todas as lesões estudadas, tanto em lesões inflamatórias como nas lesões de estado.

Nas tabelas 5 e 6 estão os dados da avaliação clínica, através da palpação da pele, segundo critérios estabelecidos por Rook et al (1992) (Anexo F).

---

**Tabela 5 - Avaliação da resposta clínica obtida pela palpação da pele das lesões inflamatórias de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia**

Paciente	Tipo esclerodermia	Lesão	Local	Pré-tratamento <sup>(1)</sup>	Pós-tratamento <sup>(2)</sup>
1	Placa	1	Coxa esquerda	3	2
2	Placa	2	Região infra-escapular esquerda	3	1
3	Generalizada	3	Dorso à esquerda	3	1
		4	Dorso à direita	3	2
		5	Panturrilha direita	3	2
		6	Panturrilha esquerda	3	2
4	Placa	7	Hipocôndrio direito	2	1
5	Placa	8	Cervical esquerda	3	0

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

(1) Escore total = 23

(2) Escore total = 11

Nota-se na tabela 5 que todas as lesões obtiveram diferença nos escores pré e pós-tratamento, com diminuição na contagem dos pontos. A soma dos escores pré-tratamento foi de 23 pontos. A soma dos escores pós-tratamento foi de 11 pontos. Assim, a diferença entre o valor inicial e final foi de 12 pontos, significando diminuição de 52% da pontuação, na avaliação da melhora clínica.

**Tabela 6 - Avaliação da resposta clínica obtida pela palpação da pele das lesões de estado de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia**

Paciente	Tipo esclerodermia	Lesão	Local	Pré-tratamento <sup>(1)</sup>	Pós-tratamento <sup>(2)</sup>
6	Placa	9	Antebraço direito	3	1
		10	Braço direito	3	1
7	Linear	11	Membro superior esquerdo	3	2
8	Linear	12	Membro inferior direito	3	1
		13	Glúteo direito	3	2
9	Placa	14	Coxa direita	3	2
		15	Perna direita	3	2
10	Linear	16	Região frontal	3	1
11	Linear	17	Antebraço esquerdo	3	2

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

**(1) Escore total = 27**

**(2) Escore total = 14**

Na tabela 6 todas as lesões mostraram diferença nos escores quando comparado pré e pós-tratamento. Todas obtiveram diminuição nos escores pós-tratamento. A soma dos escores pré-tratamento foi de 27 pontos e a soma dos escores pós-tratamento foi de 14 pontos. Quando comparados os escores, a diferença foi de 13 pontos, mostrando que houve uma diminuição de 48% da pontuação na avaliação da melhora clínica.

Além do parâmetro proposto através da palpação, observamos outros sinais de melhora clínica, como, por exemplo, examinando a lesão número 15 em perna direita do paciente número nove, notou-se início de repilação local após as 12 semanas de tratamento (figura 7).



**Figura 7 - Paciente número 9 (lesão 15) com início de repilação local após tratamento com fototerapia**

O paciente número sete apresentava anquilose grave na transição da mão e punho esquerdos, com diminuição quase completa da movimentação do primeiro quirodáctilo. Havia sido indicada cirurgia reparadora pela ortopedia. Após as 12 semanas do tratamento com fototerapia houve melhora da movimentação local. A ortopedia associou sessões de fisioterapia ao nosso tratamento e suspendeu a cirurgia, aguardando a evolução do caso (figura 8).



**Figura 8 - Paciente número 7 (lesão 11). Pré e pós-tratamento com fototerapia**

A paciente de número três, com esclerodermia cutânea generalizada, em fase inflamatória, veio encaminhada do ambulatório de endocrinologia, pois não conseguia mais aplicar a insulina subcutânea em função do endurecimento da pele. Após cinco semanas de fototerapia iniciou-se o amolecimento da pele, sendo necessário ajustar a dose de insulina, com redução desta, pois aumentou a absorção cutânea do medicamento (Anexo F).

#### **5.1.2. Avaliação ultra-sonográfica após o tratamento com fototerapia**

Abaixo estão os dados referentes ao resultado do exame de ultra-som em milímetros (mm) e o tipo de fototerapia utilizada, separados em duas tabelas, de acordo com o estágio evolutivo das lesões em fase inflamatória (tabela 7) em fase de estado (tabela 8). Ao exame de ultra-som, alguns pacientes com lesões extensas obtiveram-se duas a quatro medidas na mesma lesão.

**Tabela 7 - Tipo de fototerapia utilizado e avaliação da resposta ao ultra-som da pele (em milímetros) das lesões inflamatórias de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia**

Paciente	Tipo esclerodermia	Tipo de fototerapia	Lesão	Local	USG pré (mm)	USG pós (mm)	USG <sup>(1)</sup> contra-lateral (mm)	Diminuição em mm <sup>(2)</sup>	% de melhora
1	Placa	PUVA	1	Coxa proximal	3,7	2,1	1,6	1,6	76
				Coxa distal	3,4	2,6	1,6	0,8	44
2	Placa	PUVA tópico	2	Borda lesão	1,7	1,3	1,3	0,4	100
				Centro lesão	2,6	2,3	1,4	0,3	25
3	Generalizada	UVB banda estreita	3	Dorso à esquerda	5,5	4,0	# (3)	1,5	60
				Dorso à direita	4,5	4,2	# (3)	0,3	20
				Panturrilha direita	2,8	2,1	# (1,5)	0,7	54
				Panturrilha esquerda	2,3	2,3	# (1,5)	-	0
4	Placa	PUVA tópico	7	Borda lesão	1,5	1,4	1,0	0,1	20
				Centro lesão	1,2	1,0	1,0	0,2	100
5	Placa	PUVA tópico	8	Cervical esquerda	1,8	1,4	1,4	0,4	100

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

(1) **Pele normal**

(2) **Milímetros**

Não se observou diferença na resposta ao tratamento de acordo com o tipo de fototerapia instituída.

Considerou-se o resultado do ultra-som do lado contralateral como a espessura normal da derme de cada paciente. Utilizou-se este dado para avaliar os resultados obtidos do ultra-som após o tratamento, comparando-o com o valor do exame inicial (tabela 7) (Anexos G e H).

No paciente de número três, com a forma generalizada, não foi possível realizar o ultra-som contralateral, pois não havia pele normal.



Consideramos valores médios de espessura da derme normal nessa localização de acordo com experiência pessoal do radiologista, para o cálculo da melhora.

Entre as lesões estudadas na fase inflamatória, foram realizadas 11 medidas de ultra-som em função da extensão de alguma delas.

Todas as lesões apresentavam ao ultra-som inicial a medida da espessura da derme maior do que na pele normal. Com o tratamento houve diminuição da espessura de todas as lesões, com exceção da lesão número seis do paciente número três, que se manteve inalterada.

Na penúltima coluna da tabela 7 tem-se o valor da diminuição da espessura em mm de cada uma das lesões tratadas.

Na última coluna da tabela 7 tem-se a porcentagem de diminuição da espessura da derme de cada lesão.

---

**Tabela 8 - Tipo de fototerapia utilizado e avaliação da resposta ao ultra-som da pele (em milímetros) das lesões de estado de esclerodermia cutânea tratadas com fototerapia**

Paciente	Tipo esclerodermia	Tipo de fototerapia	Lesão	Local	USG pré (mm)	USG pós (mm)	USG <sup>(1)</sup> contra-lateral (mm)	Diminuição em mm <sup>(2)</sup>
6	Placa	PUVA tópico	9	Antebraço	1,3	0,6	1,4	0,7
			10	Braço	1,0	0,8	1,4	0,2
7	Linear	UVB banda estreita	11	Punho	1,0	0,9	1,6	0,1
				Antebraço	0,7	0,7	1,0	-
8	Linear	UVB banda estreita	12	Coxa proximal	1,2	1,2	1,3	-
				Coxa distal	1,0	0,9	1,2	0,1
			13	Glúteo	1,0	1,0	1,2	-
9	Placa	PUVA	14	Coxa	1,6	1,6	2,2	-
			15	Perna	1,2	1,1	1,9	0,1
10	Linear	PUVA tópico	16	Região frontal	0,8	0,6	1,3	0,2
11	Linear	UVB banda estreita	17	Antebraço	1,2	1,1	1,5	0,1

Clínica de Dermatologia – Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo, janeiro a dezembro de 2007.

(1) Pele normal

(2) Milímetros

Como no grupo anterior, não foram observadas diferenças na resposta ao tratamento de acordo com o tipo de fototerapia instituído.

Na tabela 8 nota-se que os valores do ultra-som contralateral, considerado como pele normal, apresentaram medidas maiores que as das lesões estudadas. Todas as lesões pré-tratamento mostraram espessura menor que a pele normal, confirmando a fase de estado da doença. Foram realizadas 11 medidas de ultra-som em função da extensão das lesões (Anexo I e J).

O ultra-som após o tratamento mostrou que em quatro medidas (pacientes sete, oito e nove) não houve alteração, mantendo a espessura do exame inicial. No entanto, houve diminuição da espessura da derme em pelo

menos uma medida de cada paciente, quando se compara o ultra-som pré e pós-tratamento (Última coluna da tabela 8).

### **5.1.3. Efeitos colaterais da fototerapia**

Não foi observado nenhum efeito colateral agudo, como prurido, eritema ou queimaduras.

---



## **6. DISCUSSÃO**

### **6.1. Avaliação dos pacientes após o tratamento com fototerapia**

A fototerapia contribui para a melhora da esclerodermia por meio de três ações principais. São elas: a imunomodulação da inflamação, a indução da síntese de colagenase e a apoptose dos linfócitos T.

Os resultados da avaliação clínica e ultra-sonográfica após o tratamento com fototerapia revelaram melhora das lesões de esclerodermia cutânea em todos os pacientes. A palpação clínica mostrou amolecimento das lesões. O exame de ultra-som da pele contribuiu para complementar essa avaliação.

O início da melhora ocorreu em média na 10<sup>a</sup> sessão de tratamento. Foram realizadas duas sessões semanais, portanto os pacientes obtiveram melhora do quadro clínico ao redor de um mês e meio de tratamento.

#### **6.1.1. Avaliação clínica após o tratamento com fototerapia**

Os pacientes foram classificados de acordo com a fase de evolução das lesões: fase inflamatória ou fase de estado. Essa divisão gerou dois grupos de lesões (tabela 5 e 6), nas quais os resultados obtidos permitiram discutir alguns dados.

A tabela 5 mostrou que todas as lesões em fase inflamatória da esclerodermia cutânea obtiveram redução nos escores da avaliação clínica, quando comparado pré e pós-tratamento. No total houve redução de 52%

---

dos escores, mostrando que as lesões responderam com melhora clínica ao tratamento com fototerapia.

O mesmo se observou na tabela 6, em que as lesões em fase de estado da esclerodermia cutânea também mostraram redução nos escores da avaliação clínica. Comparando a soma pré e pós-tratamento dos escores, resultou no total 48% de diminuição da pontuação. Esse resultado demonstra que mesmo em lesões mais avançadas, com a esclerose e a atrofia já instaladas, a fototerapia contribuiu com a melhora clínica, amolecendo a pele.

Em suma, a avaliação clínica mostrou melhora em todas as lesões estudadas, tanto em lesões escleróticas como nas lesões de estado.

### **6.1.2. Avaliação ultra-sonográfica após o tratamento com fototerapia**

Analisando os tipos de lesão, não se conseguiu determinar diferenças de resposta com relação ao tipo de fototerapia empregada. O número restrito de lesões estudadas, em ambos os grupos de lesões, não permitiu uma avaliação sobre o tipo de fototerapia indicado. Trabalhos na literatura mostraram que a fototerapia utilizando PUVA tópico ou sistêmico, ou UVB de banda estreita foram efetivas no tratamento da esclerodermia cutânea. A indicação adequada de cada tipo de fototerapia também pode ter contribuído para a boa resposta clínica apresentada pelos pacientes.

Os resultados do exame de ultra-som foram divididos em dois grupos de acordo com a classificação da fase de evolução das lesões. A tabela 7

---

mostrou os resultados dos pacientes em fase inflamatória e a tabela 8, pacientes em fase de estado.

Observou-se na tabela 7 que, em todas as lesões inflamatórias, o lado contralateral (considerado normal) tinha espessura da derme menor que o lado acometido. Após o tratamento todas as lesões diminuíram sua espessura, variando de 20 até 100%. Apenas um paciente (número três) apresentou uma lesão, entre as quatro avaliadas, sem mudança na medida em milímetros ao exame de ultra-som. Este caso demonstra que a fototerapia pode ter diferentes respostas no mesmo paciente. Interessante é que a avaliação clínica observada nessa lesão apresentava escore inicial de três pontos e, após o tratamento, o escore final de dois pontos, indicando amolecimento da pele. Além disso, esse foi o caso citado anteriormente, o que teve a dose de insulina diminuída pelo aumento da absorção cutânea do medicamento, em função da melhora da esclerose da pele. Talvez seja necessário um tempo maior de tratamento para que as formas generalizadas, mais graves, respondam à fototerapia de modo uniforme.

Na tabela 8, as lesões de estado apresentavam espessura menor que as medidas do lado contralateral, considerado normal. Com o tratamento, houve diminuição da espessura da derme ainda maior em sete medidas, e quatro medidas mantiveram-se inalteradas na avaliação pelo ultra-som. No entanto, todas as lesões apresentaram melhora clínica observada pela diminuição dos escores. Nesse grupo (lesões de estado) o escore diminuiu 48%. Não podemos afirmar que a fototerapia não foi efetiva nas lesões de estado. A diminuição da espessura das lesões com a fototerapia talvez

---

possa ser explicada pelo seu próprio mecanismo de ação na esclerodermia. Como já referido, a colagenase tem sua síntese e atividade estimulada pela fototerapia. O aumento dessa enzima pode ter contribuído para que houvesse a degradação do colágeno existente com posterior remodelação.

Todos os pacientes continuaram em tratamento, o que permitirá avaliar a evolução desses dados. A fase de estado da lesão nos deixa uma dúvida: será que a continuação do tratamento levará à alteração dos dados na avaliação pelo ultra-som da pele?

Nesse estudo ficou claramente demonstrado que o resultado obtido com a ultra-sonografia da pele depende da fase evolutiva das lesões de esclerodermia cutânea.

Isto é importante para que se tenha uma interpretação adequada do resultado. Com a fototerapia as lesões em fase inflamatória diminuíram a espessura da derme, mostrando a efetividade da terapia. No entanto se observa, na fase de estado, a diminuição da espessura da derme, ou a manutenção desta, o que não indica a falta de resposta ao tratamento.

---



## **6.2. Considerações finais**

Nota-se que todas as lesões estudadas do grupo selecionado, em qualquer fase de evolução, responderam ao tratamento com fototerapia de modo efetivo e rápido (um mês e meio para o início da melhora). Isto pode ser demonstrado pela avaliação clínica e através do exame de ultra-som. Mesmo quando o ultra-som não mostra resposta significativa, o exame clínico afirma que a esclerodermia cutânea responde à fototerapia.

A fototerapia deve ser considerada uma boa opção terapêutica na esclerodermia cutânea. É um tratamento seguro, efetivo e promissor, prevenindo complicações em alguns casos, quando indicado no início da doença. O exame de ultra-som contribui para a avaliação da resposta terapêutica e depende da fase de evolução da doença.

A continuação do trabalho, tanto no aumento da casuística como no acompanhamento dos pacientes, poderá contribuir para melhor avaliação e estudo dessa modalidade terapêutica no controle da esclerodermia cutânea, assim como na melhor interpretação do exame de ultra-som nas diferentes fases de evolução da doença.

---

CONCLUSÕES

## 7. CONCLUSÕES

Neste trabalho os resultados obtidos permitem concluir:

- O tratamento proposto foi efetivo em todas as lesões, independentemente do tipo de fototerapia realizada.
  - A melhora foi observada em todas as lesões tratadas, e comprovada pela avaliação clínica e exame de ultra-som da pele.
-



## 8. ANEXOS

### Anexo A

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ESTUDO DA ESCLERODERMIA CUTÂNEA TRATADA COM FOTOTERAPIA

A informação a seguir irá descrever o estudo e seu papel como participante. O investigador irá responder qualquer pergunta que você possa ter sobre este formulário e sobre o estudo. Por favor, leia cuidadosamente e não hesite em fazer qualquer pergunta sobre a informação fornecida abaixo.

*Finalidade do estudo.*

Esse estudo é para avaliar o grau de melhora da doença Esclerodermia cutânea tratada com fototerapia. Precisamos de voluntários para a realização do estudo.

*Procedimentos a serem seguidos.*

Após o diagnóstico confirmado de Esclerodermia cutânea e exames gerais, começaremos o estudo. Inicialmente iremos documentar as lesões através de fotografia e exame ultrassonográfico. A seguir você será submetido a 12 semanas (03 meses) de tratamento com fototerapia (um banho de luz, realizado duas vezes por semana). Terminado esse período de 12 semanas, novamente documentaremos as lesões através de fotografia e exame ultrassonográfico, com a finalidade de comparar os resultados com as lesões iniciais e observar a melhora da pele. Sendo necessário você poderá continuar o tratamento mesmo após o término do tempo de estudo (03 meses).

Seus dados pessoais e exames de imagem (ultra-som) serão mantidos em seu prontuário médico, sob sigilo.

*Desconfortos e riscos esperados.*

Não existe risco na participação deste trabalho. O único efeito que poderá acontecer é a sensação na pele de ter tomado sol, pois o banho de luz que aplicaremos é uma faixa da radiação solar. A sensação de ardor e desconforto não deverá ocorrer, já que a dose de radiação é calculada de acordo com seu tipo de pele.

---

*Benefícios ao participante.*

Este é um trabalho voluntário. A participação no estudo ajudará a avaliar o resultado do tratamento com fototerapia na sua doença de pele: Esclerodermia. Ocorrendo a melhora esperada, você poderá notar amolecimento da pele da região tratada, assim como o clareamento da sua cor.

Você terá total liberdade para interromper o estudo, parar o tratamento e retirar o consentimento se assim quiser, a qualquer momento.

*Pagamento por participação no estudo*

Como já foi dito, este trabalho é voluntário. Não haverá remuneração para os participantes.

Afirmo que fui convenientemente esclarecido e entendi o que me foi explicado, aceitando participar do estudo.

São Paulo, de de 200

---

PACIENTE RG

---

RESPONSÁVEL PELO PACIENTE (SE MENOR DE IDADE)  
RG

---

INVESTIGADOR RG 18190169-9

DRA ROBERTA BUENSE BEDRIKOW  
CRM 76335

MÉDICA SEGUNDA ASSISTENTE DA CLÍNICA DE DERMATOLOGIA –  
SANTA CASA SP

Rua Cesário Motta Júnior nº112 – Prédio Conde de Lara – 5º andar – sala  
01

TELEFONES PARA CONTATO:

Clínica de Dermatologia da Santa Casa SP: (11) 2176-7240

Consultório: (11) 3868-4947

E-MAIL: [buense@fototerapia.com.br](mailto:buense@fototerapia.com.br)

---

## Anexo B

## Protocolo de Fototerapia

TIPO: UVB ( ) – UVB TOPICO ( ) – PUVA TOPICO ( ) – PUVA TOPICO PLACA ( ) – PUVA SISTÊMICO ( ).

DATA DO INICIO DO TRATAMENTO: \_\_\_\_\_ FICHA NÚMERO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASC: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

SEXO: MASCULINO ( ) FEMININO ( )

PROFISSÃO \_\_\_\_\_

COR: BRANCA ( ) NEGRA ( ) PARDA ( ) AMARELA ( )

END: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

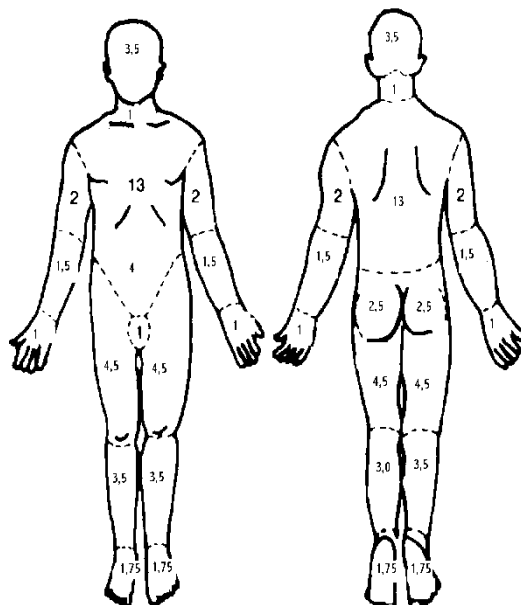
FONE RES: \_\_\_\_\_ FONE COM: \_\_\_\_\_ CEL: \_\_\_\_\_

INDICAÇÃO DR.( a): \_\_\_\_\_

FONE: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

HISTÓRIA: \_\_\_\_\_



DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_:  
 % DE ÁREA CORPORAL COMPROMETIDA: \_\_\_\_\_  
 TIPO DE PELE: I( ) II( ) III( ) IV( ) V( ) VI( ) DOSE INICIAL DE RUV: \_\_\_\_\_  
 DOSE FINAL DE RUV: \_\_\_\_\_ PSORALÊNICO: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_  
 Nº DE SESSÕES / SEMANA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE INÍCIO DE MELHORA: \_\_\_\_\_  
 NÚMERO DA SESSÃO P/ INÍCIO MELHORA: \_\_\_\_\_ TEMPO TOTAL DE  
 TRATAMENTO: \_\_\_\_\_  
 NÚMERO DE SESSÕES: \_\_\_\_\_  
 EVOLUÇÃO (%): CURA (100) MELH. INT. (70-99) MEL. MOD.(50-69)  
 MEL.DISC.(ATÉ 49) INALTERADO (SEM RESPOSTA)

DIA	SESSAO	DOSE	TEMPO	MELHORA	OBSERVAÇÕES
	1				FOTOGRAFAR
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	9				
	10				
	11				
	12				
	13				
	14				
	15				RELATORIO
	16				
	17				
	18				
	19				
	20				FOTOGRAFAR
	21				
	22				
	23				
	24				
	25				
	26				
	27				
	28				
	29				
	30				RELATORIO
	31				
	32				
	33				



---

	34				
	35				
	36				
	37				
	38				
	39				
	40				FOTOGRAFAR
	41				
	42				
	43				
	44				
	45				RELATORIO
	46				
	47				
	48				
	49				
	50				

## COMPLICAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO

<b>TIPO</b>	<b>LOCAL</b>	<b>DATA</b>	<b>SESSÃO</b>	<b>EVOLUÇÃO</b>

(INFECÇÃO HERPES SIMPLES, INFECÇÃO BACTERIANA, INFECÇÃO INTERNA, QUEIMADURA, XEROSE, PRURIDO, HIPERPIGMENTAÇÃO, AUMENTO EFÉLIDES, NEVO MELANOCÍTICO, FOTOSSENSIBILIDADE, OUTROS)

---

---

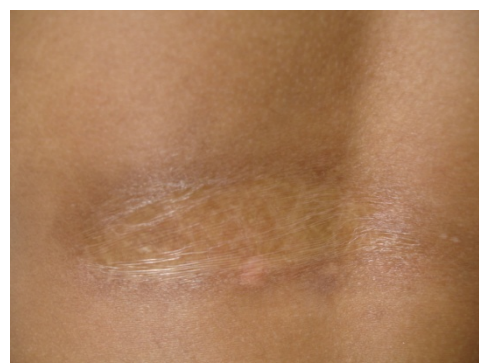
*RESULTADOS DOS EXAMES*

	<i>DATA</i>	<i>DATA</i>	<i>DATA</i>	<i>DATA</i>	<i>DATA</i>	<i>DATA</i>
<i>FAN</i>						
<i>TGO</i>						
<i>TGP</i>						
<i>UREIA</i>						
<i>CREATININA</i>						
<i>BETA-HCG</i>						
<i>HEMOGRAMA</i>						
<i>FUNDO DE OLHO</i>						

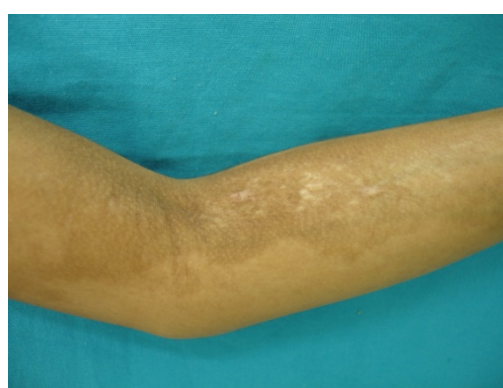
---

## Anexo C

### Fotos clínicas



Paciente número 2 - Esclerodermia em placa



Paciente número 7 – Esclerodermia linear

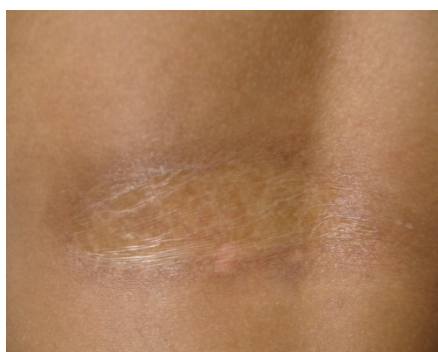
---

## Anexo D

### Fotos clínicas

#### Esclerodermia em placa

Fase inflamatória



Paciente número 2

Fase de estado



Paciente número 6 (lesão 10)

#### Esclerodermia linear

Fase de estado



Paciente número 10

---

## Anexo E

Toshiba Aplio XG com transdutor multifreqüencial de 7 a 14 MHz



Paciente número 7

---

## Anexo F

Avaliação clínica quanto ao pinçamento da pele (Rook et al, 1992)



Paciente número 3 (lesão 3) – Esclerodermia generalizada  
Pré-tratamento



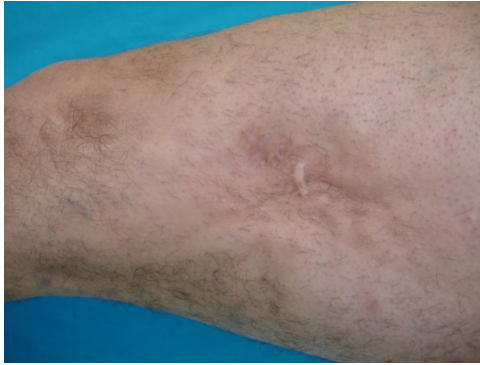
Paciente número 3 (lesão 3) – Esclerodermia generalizada  
Pós-tratamento

---

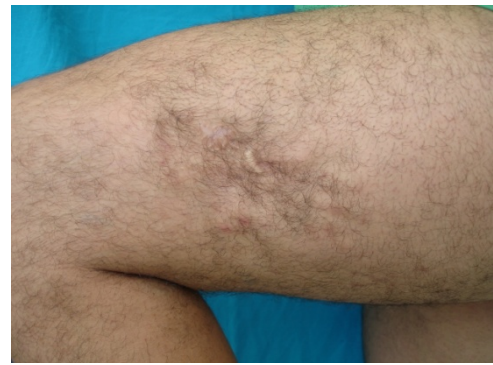
## Anexo G Fase inflamatória

Paciente número 1 (lesão 1) - Esclerodermia em placa

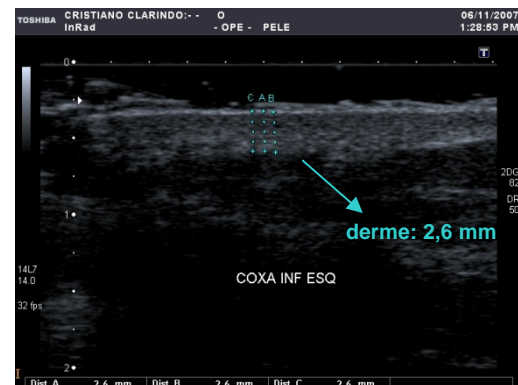
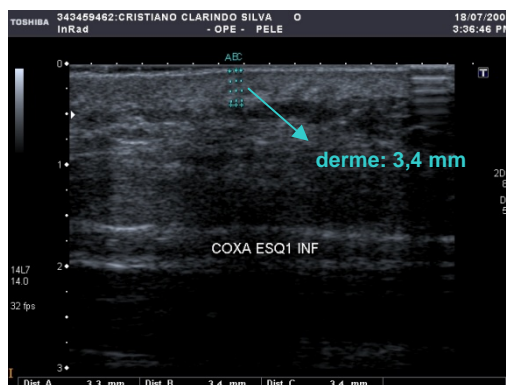
PRÉ-TRATAMENTO



PÓS-TRATAMENTO

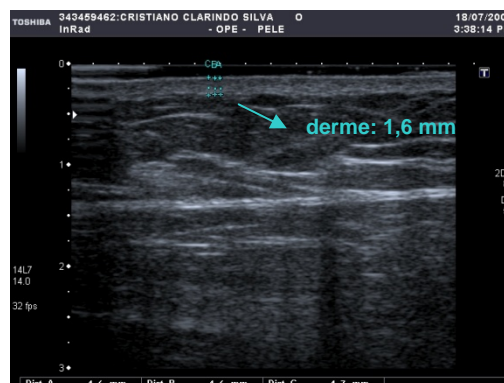


Ultra-som com transdutor de alta frequência



Pré-tratamento

Pós-tratamento



Contralateral

## Anexo H

### Fase inflamatória

Paciente número 2 - Esclerodermia em placa

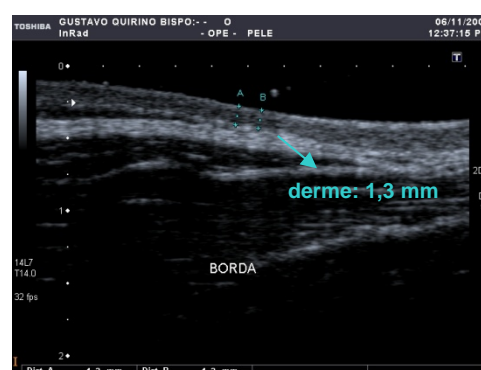
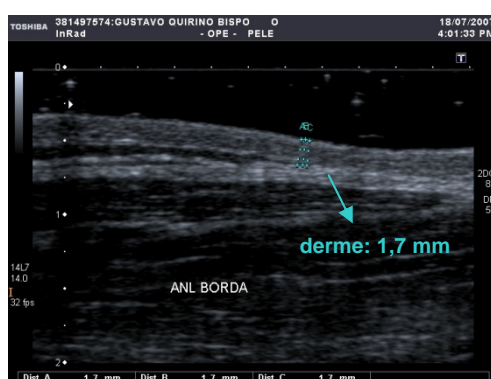
PRÉ-TRATAMENTO



PÓS-TRATAMENTO

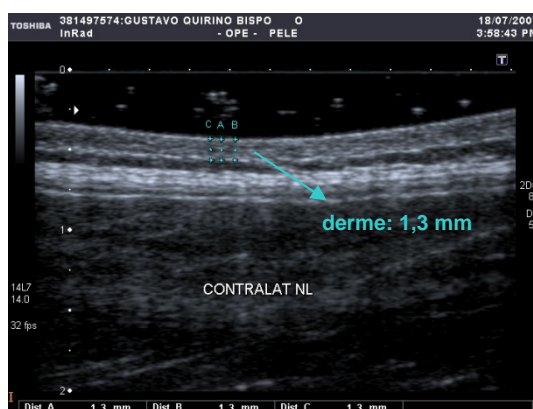


Ultra-som com transdutor de alta frequência



Pré-tratamento

Pós-tratamento



Contralateral



## Anexo I

## Fase de estado

Paciente número 8 (lesão 12) - Esclerodermia linear

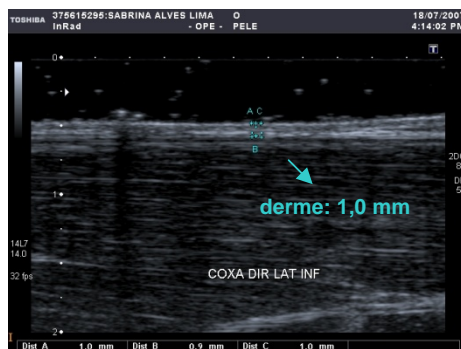
PRÉ-TRATAMENTO



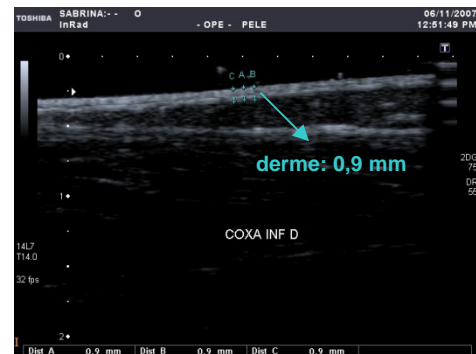
PÓS-TRATAMENTO



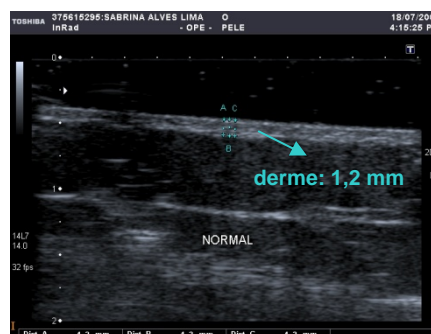
## Ultra-som com transdutor de alta freqüência



Pré-tratamento



Pós-tratamento



Contralateral

## Anexo J

### Fase de estado

Paciente número 9 (lesão 15) - Esclerodermia em placa

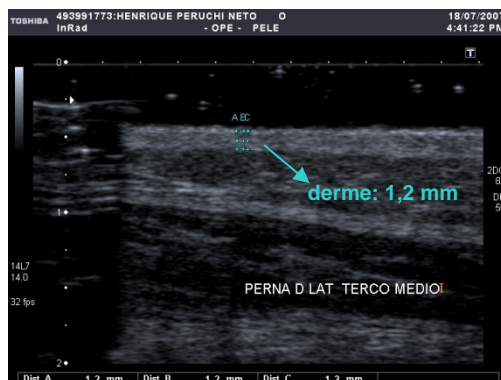
PRÉ-TRATAMENTO



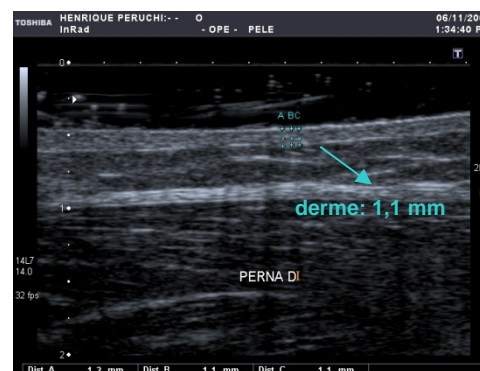
PÓS-TRATAMENTO



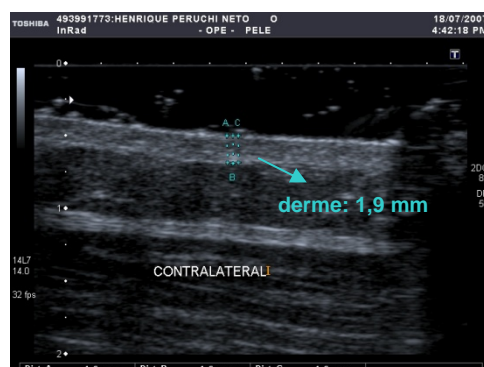
### Ultra-som com transdutor de alta freqüência



Pré-tratamento



Pós-tratamento



Contralateral

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abel EA. Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis*. 1999;64:339-42.

Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(Pt 1):930-7.

Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 1979;72:17-9.

Bhagal RK, Stoica CM, McGaha TL, Bona CA. Molecular aspects of regulation of collagen gene expression in fibrosis. *J Clin Immunol*. 2005 Nov;25(6):592-603.

Bodemer C, Belon M, Hamel-Teillac D, et al. Scleroderma in children: a retrospective study of 70 cases. *Ann Dermatol Venereol*.1999;126:691-4.

Bono W, Dupin N. Localized scleroderma (morphea). *Presse Med*. 2006 Dec;35(12 Pt 2):1923-8.

Bouer M, Saito OC. Pele, subcutâneo e parede. In: Saito O, Cerri GG. *Ultrasonografia de pequenas partes*. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2004. p.246-68.

Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005 jun;21(3):157-65.

Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and disorders: a research based review. *BMC Dermatology*. 2004;4:11(1-14).

Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. The connective tissue diseases. In: Goodfield MJD, Jones SK, Veale DJ. *Rook's Textbook of dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. Oxford. Blackwell Science Ltd; 2004. (56) p.70-83.

Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Scheja A, Dayer JM. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 2003 sep;48(9):2593-604.

Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:111-4.

---

Costner MI, Grau RH. Update on connective tissue diseases in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:207-220.

Couven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA - induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:22-7.

Crespin J. Consulta clínica. In: Coates V, Beznos GW, Françaço LA. *Medicina do adolescente.* 2ªed. São Paulo: Editora Sarvier; 2003. p.9-18.

Denton CP, Black CM. Scleroderma (Systemic Sclerosis). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick 's Dermatology in general medicine.* 7<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2008. p.1553-1562.

Duarte AA. *Colagenoses e a dermatologia.* São Paulo: Ed.do Autor; 2004. Cap.6, p.88-105: Esclerodermia.

Duarte I, Buense, R, Kobata C. Fototerapia. *An Bras Dermatol.* 2006;81(1):74-82

Diffey BL. What is light? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002; 18: 68-74.

Dytoc M, Ting PT, Man J , et al. Fist case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol.* 2005; 153:815-820.

El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Bousseila M, Nagi N, Shaker O, Abouzeid A. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004 Apr; 20(2):93-100.

Falanga V, Killoran CE. Morphea. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick 's Dermatology in general medicine.* 7<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2008. p.543-546.

Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E, Kaufmann R, et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:675-8.

Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet.* 1997;350:1295-6.

---

Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 343-50

Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2000;23Suppl1:S17-21.

Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, Bell S, Muche R, Wehner-Caroli R, Gaus W, Krieg T. Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:433-5.

Kercher M, Meurer M, Sander C, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol.* 1996;132:1280-2.

Kissin EY, Korn JH. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May;29(2):351-69.

Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdan S, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Altmeyer P. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 2005;141:847-52.

Kreuter A, Hyun J, Stucker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:440-7.

Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:552-8.

Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2001;12:101-5.

Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606-13.

Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1316-9.

Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34: 315-21.

Morison WL. PUVA Photochemotherapy. In: Lim HW, Soter NA. *Clinical Photomedicine.* New York: Marcel Dekker; 1993.

---

---

Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-1211.

Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted Country 1960-1993. *J Rheumatol*. 1997;24:73-80.

Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:926-30.

Röcken M, Ghoreschi K. Morphea and lichen sclerosus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stone MS. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008. p.1469-1483.

Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 1992 Mar;128:337-46.

Salmon-Ehr et al. Morphées: Classification et prise en charge. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:283-90

Sampaio C, Visentin MT, Howell K, Woo P, Harper J. Morphoea. In: Harper J, Orange A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford. Blackwell Science Ltd; 2006. p. 2020-2021.

Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3<sup>a</sup> ed. rev. e ampli. São Paulo: Artes Médicas; 2007. Cap 32, p.476-482: Afecções do conectivo.

Schwarz T, Halliday GM. Photoimmunology. In: Lim HW, Honigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p.55-74.

Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajad P. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol*. 2002;41:467-75.

Stegé H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:938-44.

Schmid-Wendtner MH, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol*. 2005 Feb;141(2):217-24.

Takeda K, Hatamochi A, Ueki H, Nakata M, Oishi Y. Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1994;103:359-63.

---

Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):274-9.

Tu JH, Eisen AZ. Scleroderma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick 's Dermatology in general medicine*. 5<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 1999. p.2023-33.

Weichenthal M, Schwarz T. Phtotherapy: How does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:260-6.

Weide B, Schitteck B, Klyszcz T, Schüz K, Stark M, Rassner G, Wilske B, Garbe C. Morphoea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2000;143:780-5.

Wienecke R, Schlupen EM, Zochling N, Neubert U, Meurer M, Volkenandt M. No evidence for *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in lesions of localized scleroderma. *J Invest Dermatol*. 1995;104:23-6.

Zackheim HS. Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology*. 1999;199:102-5.

---



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)