

FOTOSSENSIBILIDADE EXÓGENA – ASPECTOS CLÍNICOS E PRINCIPAIS AGENTES

David Serra, Felicidade Santiago, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO – As reacções fototóxicas e fotoalérgicas são reacções cutâneas à exposição solar que ocorrem na presença de químicos fotoactivos. As apresentações clínicas são diversas e abrangem urticária de contacto fotoinduzida, eczema nas áreas fotoexpostas (por vezes com eritema multiforme), queimadura solar exagerada, fitofotodermatite, pseudoporfiria, foto-onicólise, discromia e lúpus eritematoso. Realça-se ainda o papel da exposição a químicos fotoactivos no desenvolvimento de neoplasias cutâneas.

Do ponto de vista epidemiológico, verifica-se uma variação temporal e geográfica nos agentes responsáveis por estas reacções. Os autores propõem uma revisão dos mais comuns, incluindo os filtros UV, presentes em fotoprotectores e cosméticos, as furocumarinas de origem vegetal e alguns fármacos (anti-inflamatórios não esteróides, antimicrobianos, fenotiazinas, amiodarona, etc.).

PALAVRAS-CHAVE – Fotossensibilidade; Fotoalergia; Fototoxicidade; Cromóforo; Radiação ultravioleta.

EXOGENOUS PHOTOSENSITIVITY – CLINICAL ASPECTS AND RESPONSIBLE AGENTS

ABSTRACT – Phototoxic and photoallergic reactions consist of sun-induced skin reactions in the presence of photoactive chemicals, applied directly on the skin or of systemic use. They have several distinct clinical presentations, including photocontact urticaria, eczema on sun exposed areas sometimes with erythema multiforme, exaggerated sunburn, phytophotodermatitis, pseudoporphyria, photo-onycholysis, dyschromia and lupus erythematosus. Furthermore, there is mounting evidence that exposure to photoactive chemicals contributes to cutaneous carcinogenesis.

Besides their clinical heterogeneity, there is also a great diversity of causative agents, with striking geographical and temporal variations. The authors review the spectrum of clinical patterns and also major photosensitizers, including UV-filters of sunscreens and cosmetics, vegetal furocoumarins and drugs (NSAIDs, antimicrobials, phenothiazines, amiodarone, among others).

KEY-WORDS – Photosensitivity; Photoallergy; Phototoxicity; Chromophore; Ultraviolet radiation.

Correspondência:

Dr. David Serra

Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: 239400420

Fax: 239400490

E-mail: david.serra.fernandes@gmail.com

Educação Médica Contínua

1. INTRODUÇÃO

A fototoxicidade e a fotoalergia constituem diferentes formas de uma reacção cutânea anormal à luz, geralmente desencadeada por substâncias endógenas ou exógenas que são selectivamente activadas pela radiação solar ou por outras fontes de luz, nomeadamente artificiais (lâmpadas emissoras de radiação ultravioleta (UV) usadas para fins estéticos ou terapêuticos, ou outras fontes de radiação UV em ambiente de trabalho). Do espectro solar que atinge a terra, a radiação UV e, em particular, a UVA (320-400nm), é responsável pela maioria dos casos de fotossensibilidade. Apesar de alguns cromóforos absorverem os UVB (290-320nm) e de estes serem mais energéticos, os UVA penetram mais profundamente na pele e, sobretudo para os cromóforos sistémicos, representam o espectro de radiação mais importante na indução da fotodermatose¹. Apenas alguns relatos documentam uma fotossensibilidade exógena exclusiva à radiação UVB².

A fotossensibilidade induzida por agentes tópicos, outrora frequente e por vezes associada a reacções persistentes à luz, é cada vez mais rara^{3,4}, em parte porque os principais tópicos fotossensibilizantes foram retirados do mercado. Por outro lado, foram surgindo novos fármacos com propriedades fotossensibilizantes. Uma real apreciação da dimensão do problema continua infelizmente dificultada pela falha de diagnósticos e de notificações num elevado número de casos⁵.

Apesar de a fotobiologia e os fenómenos de fotossensibilidade terem suscitado um grande interesse científico no passado, estas áreas continuam nos dias de hoje a gerar preocupação e a mobilizar recursos investigacionais. Novos fotossensibilizantes causadores de doença continuam a ser descobertos, por vezes com novos padrões clínicos, e vários estudos decorrem na tentativa de esclarecer os mecanismos subjacentes e os cromóforos responsáveis por doenças associadas à fotossensibilidade, como, por exemplo, na infecção pelo HIV^{6,7}. Por outro lado, procuram desenvolver-se novos cromóforos para fototerapia e terapêutica fotodinâmica aplicadas à Dermatologia ou a outras especialidades.

2. MECANISMOS GERAIS DE FOTOSSENSIBILIDADE

A pele normal possui diversas moléculas passíveis de activação pela exposição solar. Estas moléculas ou cromóforos participam em reacções químicas fundamentais à sobrevivência num planeta irradiado pelo

sol, sendo exemplo o 7-dehidrocolesterol que, sob efeito dos UVB, origina a pró-vitamina D3 necessária à síntese de vitamina D.

A fotossensibilidade pode desenvolver-se na presença de um cromóforo anormal ou de um cromóforo normal em quantidade excessiva. Quando excitadas por um fotão, estas moléculas sofrem alterações, por vezes em simultâneo com moléculas vizinhas, originando uma cascata de eventos que culmina em inflamação e dano cutâneo. Tal pode ser devido a uma alteração molecular directa (isomerização, quebra de ligações duplas, oxidação) ou à produção de radicais livres, dependente ou não de oxigénio, que modificam os lípidos insaturados das membranas celulares, os aminoácidos aromáticos das proteínas ou as bases azotadas dos ácidos nucleicos (ADN e ARN). Esta agressão induz a produção de mediadores inflamatórios (prostaglandinas, IL-1, IL-6, IL-8, entre outras citocinas e quimiocinas) e quando ultrapassa a capacidade de intervenção dos mecanismos de reparação celular ocorre morte celular¹. Em alguns casos, a energia do fotão pode ser usada pelo cromóforo para gerar uma nova molécula (fotoproducto) ou para ligar-se a um peptídeo endógeno, originando um hapteno ou um alergénio, passível de reconhecimento pelo sistema imunitário. Nestes casos, pode desenvolver-se uma fotoalergia com uma fase de sensibilização e uma fase efectora, de forma semelhante ao que acontece na dermatite de contacto alérgica.

Os radicais livres são importantes mediadores na fototoxicidade; adicionalmente, várias substâncias fototóxicas, como os psoralenos, a clorpromazina e as fluorquinolonas são capazes de induzir alterações cromossómicas na presença de radiação UV. Assim, tanto em estudos *in vitro*, como em animais, estas substâncias revelaram-se fotomutagénicas e fotoimunossupressoras, com consequentes implicações na fotocarcinogénese⁸⁻¹². Estudos epidemiológicos e relatos recentes apontam para a relevância destes fenómenos em humanos. Em 1999, Przybilla e colaboradores evidenciaram a associação entre queratoses actínicas e o uso de químicos potencialmente fotossensibilizantes¹³. Dados mais recentes tendem a confirmar um aumento do risco de cancro cutâneo em doentes sujeitos a tratamentos prolongados de PUVA¹⁴ e também nos expostos a fluorquinolonas, diuréticos¹⁵ e voriconazol¹⁶.

O cromóforo responsável pela reacção de fotossensibilidade pode ser uma molécula endógena, como uma porfirina que se acumula na pele devido a um defeito metabólico, ou uma molécula exógena, aplicada directamente na pele ou que a atinge através da circulação sistémica. Em diversos processos patológicos,

o cromóforo implicado já é conhecido; no entanto, em muitas fotodermatoses (idiopáticas) o principal cromóforo continua por identificar. Algumas assemelham-se a reacções fotoalérgicas exógenas, como a lucite estival benigna, a erupção polimorfa à luz ou a dermatite actínica crónica, enquanto outras têm padrões clínicos peculiares, como a hidroa vaciniforme ou o prurigo actínico. O uso amplamente difundido de fotoprotectores no contexto destas fotodermatoses, traduz-se frequentemente no desenvolvimento de dermatite de contacto alérgica ou fotoalérgica aos filtros UV^{3,4}, associando-se então os efeitos deletérios de cromóforos endógenos e exógenos.

A fotossensibilidade pode também desenvolver-se como consequência de uma deficiência na reparação dos danos provocados pelos raios UV, devido a uma anomalia genética (*xeroderma pigmentosum*, síndrome de Bloom), ou a um desequilíbrio transitório da defesa antioxidante (na pelagra, deve-se aos níveis reduzidos de niacina, habitualmente causados por dieta carenciada ou pelo consumo excessivo de álcool que degrada a niacina na sua metabolização), ou ainda como consequência de deficiências nos mecanismos naturais de protecção da pele (vitiligo, albinismo)^{1,17}.

2.1. Fototoxicidade versus fotoalergia

Na teoria, é clara a distinção entre fotoalergia, uma reacção de hipersensibilidade mediada por células T

dirigida contra um alergénio formado após exposição a raios UV, e fototoxicidade, que representa uma resposta inflamatória exagerada à exposição solar na presença de um cromóforo exógeno.

Classicamente, a **fotoalergia** desenvolve-se apenas num número limitado de indivíduos, necessita de sensibilização prévia, podendo todavia ocorrer em primeiras exposições por reacções cruzadas entre moléculas estruturalmente semelhantes, é passível de exacerbações, não é dependente da dose do cromóforo exógeno, e requer baixa exposição à radiação UV. Manifesta-se como um eczema que pode abranger as áreas não-fotoexpostas e a nível histológico observa-se espongiose, tal como no eczema. A **fototoxicidade** é uma reacção mais comum, podendo desenvolver-se em todos os indivíduos na presença de agente fotossensibilizante e exposição solar suficientes; ocorre mesmo num primeiro e único contacto, sem reacções cruzadas. Surge como um eritema bem demarcado, limitado exclusivamente às áreas fotoexpostas (mimetiza uma queimadura solar) e, na histologia, observam-se abundantes queratinócitos apoptóticos (“*sunburn cells*”) (Quadro I).

Apesar dos diferentes mecanismos nestes dois tipos de fotossensibilidade, algumas moléculas podem induzir quer dermatites fotoalérgicas, quer fototóxicas. Embora raro, isto pode ocorrer com as furocumarinas de diversas plantas (*Ruta graveolans*, *Ficus carica*, *Umbeliferae*) ou durante a fotoquimioterapia, quando

Quadro I

DIFERENÇAS ENTRE FOTOTOXICIDADE E FOTOALERGIA

	Fototoxicidade	Fotoalergia
Frequência	Alta	Baixa
Período de latência/ sensibilização	Não	Sim
Dose de UV/ fotossensibilizante	Alta	Baixa
Reacções cruzadas	Não	Sim
Morfologia das lesões	Queimadura solar	Eczema Eritema multiforme
Limites bem definidos	Sim	Não
Áreas cobertas	Não envolvidas	Podem estar envolvidas
Resolução	Rápida	Pode recorrer
Hiperpigmentação residual	Sim	Não
Histologia	Queratinócitos apoptóticos (“ <i>sunburn cells</i> ”)	Dermatite espongiiforme (eczema)
Mecanismo patológico	Radicais livres de oxigénio Lesão directa do ADN Morte celular e inflamação	Hipersensibilidade tipo IV Fotoproducto

Educação Médica Contínua

os doentes se tornam reactivos a concentrações muito baixas de psoralenos e desenvolvem lesões eczematiformes¹⁸. Da mesma forma, para muitos fármacos fototóxicos, como a prometazina e a lomefloxacina, alguns doentes desenvolvem fotoalergia, reagindo a doses muito baixas de fármacos ou de radiação solar¹⁹⁻²¹. Muito provavelmente, tal como ocorre com os alergénios de contacto que têm um potencial “irritativo” para despertar o sistema imunitário inato necessário à promoção do processo de sensibilização²², muitos fotoalergenos são moléculas fotoactivas com alguma capacidade fototóxica inerente, que pode ser o “sinal de alerta” necessário à iniciação do processo de sensibilização do linfócito T.

Embora se reconheça que a fotoalergia não ocorre, por norma, num primeiro contacto, devido à necessidade prévia de sensibilização, tal pode acontecer caso o doente esteja previamente sensibilizado com uma molécula semelhante – reacção cruzada. Isto ocorre nos doentes alérgicos ao timerosal (nomeadamente os reactivos a uma fracção da molécula - ácido tiosalicílico), que manifestam fotoalergia com a primeira toma de piroxicam. Após irradiação com UVA, o fotometabolismo do piroxicam origina um radical muito parecido do ponto de vista antigénico e estrutural com o ácido tiosalicílico, alergénio responsável pela fotoalergia nestes casos²³⁻²⁵.

Apesar de se considerar que a fototoxicidade ocorre em todos os doentes desde que estejam presentes, em simultâneo e em quantidades suficientes, cromóforos apropriados e exposição solar, verificam-se diferenças na susceptibilidade à fototoxicidade a fármacos e também à fitofotodermatite, entre indivíduos. Os mecanismos subjacentes à susceptibilidade individual permanecem no entanto insuficientemente caracterizados. Assim, apesar de francamente diferentes no plano teórico, na prática, existe algum *overlap* entre fototoxicidade e fotoalergia.

3. PADRÕES CLÍNICOS DE FOTOSSENSIBILIDADE

Os padrões clínicos das doenças fotossensíveis são por vezes muito típicos, como é o caso da fitofotodermatite, da queimadura solar exagerada após exposição a fármaco fototóxico, da hidroa vaciniforme e do *xeroderma pigmentosum*. Contudo, o diagnóstico nem sempre é óbvio. Tal acontece, por exemplo, quando estão presentes lesões eczematiformes agudas e crónicas, ou há extensão das lesões cutâneas a áreas cobertas

ou quando a relação temporal com a exposição solar é menos evidente (geralmente, exposição regular) como sucede na dermatite actínica crónica ou na fotoexacerbação da rosácea ou do lúpus eritematoso (LE) pela aplicação de fotoprotectores.

As manifestações clínicas de fotossensibilidade são muito variadas (Quadro II), abrangendo quadros tão distintos como urticária, eczema, LE subagudo, lesões “vitiligo-like” ou carcinomas espinho-celulares^{14,16,19}, sendo o seu intervalo de aparecimento também amplo.

Quadro II

PADRÕES CLÍNICOS DE FOTOSSENSIBILIDADE

Predominante na Fototoxicidade	Predominante na Fotoalergia
“Queimadura solar” exagerada	Urticária em áreas fotoexpostas
Pseudoporfíria	Eczema agudo e subagudo
Foto-onicólise	Queilite
Hiperpigmentação	“Eritema multiforme-like”
Hipopigmentação (lesões “vitiligo-like”)	Reacções liquenóides
Telangiectasia	Lúpus eritematoso subagudo e crónico
Púrpura	
Queratose actínica e carcinoma epidermóide	
Reacções “pelagra-like”	

Na urticária solar, a exposição solar induz reacções imediatas (minutos), enquanto que na dermatite de contacto fotoalérgica ou na fotoalergia sistémica o aparecimento de lesões cutâneas pode ser retardado em 1 a 2 dias. Os efeitos podem ainda ser mais tardios, com intervalo de vários dias a semanas após a exposição, como na pseudoporfíria ou no LE subagudo; ou anos mais tarde, no caso da fotocarcinogénese induzida por uma longa exposição a fármacos fotoactivos.

A localização das lesões, na fotossensibilidade provocada por um agente tóxico, reproduz geralmente a área de aplicação que foi irradiada. No entanto, a localização e distribuição das lesões nem sempre é tão típica, podendo estender-se a outras áreas por contacto accidental, como à extremidade contralateral (pelo contacto das superfícies cutâneas) ou a outras

Educação Médica Contínua

áreas por contacto com as mãos ou com objectos contaminados²⁶. Sendo a absorção transcutânea de alguns medicamentos tópicos (AINÉs) muito significativa, a distribuição das lesões pode assemelhar-se à da fotossensibilidade sistémica. Nestes casos, as lesões atingem de forma simétrica todas as áreas fotoexpostas (incluindo face, área em V do pescoço e decote, dorso das mãos e antebraços) e poupam as áreas cobertas. A observação de certas áreas habitualmente não cobertas, mas parcialmente protegidas do sol, ajuda muitas vezes no diagnóstico diferencial, em particular com a dermatite de contacto aero-transportada. Estas incluem as pálpebras superiores, o lábio superior, as rugas profundas (Fig. 1), as áreas retroauriculares, a área submandibular (Fig. 2) e as áreas cobertas pela barba e pelo cabelo. Em exposições mais extensas à radiação UV, as grandes pregas e as áreas cobertas pelo vestuário e acessórios (relógio, sapatos) são habitualmente poupadas. Em casos particulares, quando a exposição



Fig. 1 - Fototoxicidade aguda à amiodarona, que simula uma queimadura solar e poupa as rugas profundas.



Fig. 2 - Fotoalergia ao piroxicam, poupando a área de sombra submentoniana.

solar não é uniforme, a topografia lesional pode ser assimétrica ou relativamente circunscrita, tal como em condutores de automóveis que apenas expõem o braço esquerdo. Na fotossensibilidade sistémica, o lábio inferior está quase sempre envolvido, devido à sua grande e constante exposição solar e à menor espessura da camada córnea nesta localização²⁷⁻²⁹.

3.1. Manifestações agudas de fotossensibilidade

3.1.1 Reacções imediatas

À excepção da urticária solar idiopática, na qual não está identificado o cromóforo responsável, a urticária como manifestação de fotossensibilidade a substância exógena foi raramente descrita com o ácido 5-aminolevulínico, usado na terapia fotodinâmica³⁰, e com a oxibenzona^{31,32} e a clorpromazina³³. Contudo para determinados fármacos, como a amiodarona e o benoxaprofeno (já retirado do mercado), podem ocorrer disestesias (“formigueiros”) e ardor imediatos, com eritema transitório, como manifestação de fotossensibilidade¹⁴.

Educação Médica Contínua

3.1.2. Fototoxicidade aguda

A principal manifestação clínica aguda de fototoxicidade é um eritema e/ou edema agudo bem delimitado, com ardor local, que progride em situação mais grave para bolha com dor cutânea. O quadro instala-se nas 24 horas após a exposição solar. Ocorre um descolamento epidérmico nos dias seguintes, que pode resolver com hiperpigmentação residual. Clinicamente, assemelha-se a uma queimadura solar exagerada e pode eventualmente cursar com sintomas sistémicos como febre.

3.1.3. Eczema fotoalérgico agudo

A fotoalergia manifesta-se como uma reacção eczematiforme pruriginosa, de limites irregulares e mal definidos, nas áreas fotoexpostas, podendo estender-se às áreas cobertas. Desenvolve-se 24 a 48 horas após a exposição solar, e não num primeiro contacto. Resolve, tal como o eczema agudo, com descamação e sem hiperpigmentação. Na fotossensibilidade sistémica, a distribuição das lesões é geralmente simétrica e as áreas cobertas são poupadas, embora não de forma tão nítida como na fototoxicidade.

Nas reacções fotoalérgicas mais intensas podem por vezes encontrar-se lesões em alvo (típicas ou atípicas), na periferia das lesões eczematiformes ou por vezes à distância. Assemelham-se clinicamente a lesões de eritema multiforme e têm histopatologia também sobreponível, como foi descrito com o cetoprofeno^{34,35}.

Raramente, um fotossensibilizante sistémico pode induzir um autêntico eritema multiforme ou uma necrólise epidérmica tóxica das áreas fotoexpostas, como foi relatado com o paclitaxel³⁶, o naproxeno³⁷ e o clobazam³⁸ (Fig. 3).

3.2. Manifestações subagudas de fotossensibilidade

Outros padrões clínicos menos frequentes desenvolvem-se mais tardiamente, dias a semanas após a exposição ao sol e ao fotossensibilizante, ou raramente de forma aguda. Estes padrões sugerem uma reacção fototóxica e incluem pseudoporfiria, foto-onicólise, discromia, telangiectasia e púrpura.

3.2.1. Pseudoporfiria

A pseudoporfiria foi inicialmente descrita com o ácido nalidíxico, o naproxeno e a furosemida (Fig. 4), predominantemente em crianças^{14,39}, e mais recentemente com a ciprofloxacina⁴⁰, o celecoxib^{41,42}, o voriconazol^{28,43} e o imatinib⁴⁴. Na pele exposta ao sol, observa-se fragilidade cutânea crónica e formação de bolhas, sem



Fig. 3 - Toxidermia ao diclofenac, com lesões em alvo atípicas, bolhas e áreas erosivas, concentradas nas áreas fotoexpostas.



Fig. 4 - Bolhas tensas no dorso da mão reveladoras de pseudo-porfiria induzida pela furosemida.

sinais inflamatórios, e ocasionalmente quistos de mília, simulando a porfiria cutânea tarda (PCT) do ponto de vista clínico e histopatológico. O mecanismo subjacente é provavelmente uma reacção fototóxica, na qual o fármaco funciona como crómoforo, à semelhança do papel desempenhado pelas porfirinas na PCT^{14,39}.

3.2.2. Foto-onicólise

A foto-onicólise, com onicólise distal em “meia-lua” afectando uma ou várias unhas, é outro padrão típico de fototoxicidade, que se manifesta frequentemente de

forma isolada. Surge 2 a 3 semanas após a ingestão do fármaco e da exposição solar, podendo ser precedida por dor localizada ao aparelho ungueal. Ocorre sobretudo com as tetraciclina (dimetilclortetraciclina)⁴⁵, os psoralenos e as fluorquinolonas⁴⁶. Não existe ainda uma explicação definitiva para o envolvimento ungueal exclusivo; o leito ungueal contém menos melanina e é relativamente desprotegido da luz solar; adicionalmente, a tábua ungueal pode funcionar como uma lente; a reacção inflamatória induz o descolamento da tábua do respectivo leito ungueal⁴⁵⁻⁴⁷.

3.2.3. Discromia

A hiperpigmentação observada após uma reacção fototóxica aguda corresponde geralmente a uma hiperpigmentação melanocítica residual, pós-inflamatória, e surge de forma expectável com a fitodermatite (Fig. 5) e com as reacções liquenóides, associadas por exemplo às fenotiazinas (Fig. 6).



Fig. 5 - Hiperpigmentação pós-inflamatória do antebraço em jovem que esteve a preparar caipirinhas com lima durante uma tarde ao ar livre; observa-se claramente o limite da luva ao nível do punho, como linha de transição para a área não-fotoexposta.

Em raras ocasiões, lesões “vitiligo-like” de limites bem definidos podem ocorrer após a reacção de fotossensibilidade aguda, tais como nos casos induzidos pela flutamida^{48,49}.

A discromia pode ainda surgir devido à acumulação de fármacos ou de metabolitos na derme, nomeadamente com a amiodarona, a minociclina e as fenotiazinas^{50,51}. Para além da reacção de fotossensibilidade aguda que é mais frequente, parte destes doentes (sobretudo os que têm fototipos mais baixos) desenvolvem uma coloração acastanhada, acinzentada ou azulada



Fig. 6 - Lesões liquenóides e pigmentadas em áreas fotoexpostas, em doente medicada com tioridazina há vários meses.

das áreas fotoexpostas. Esta alteração pigmentar surge tardiamente e persiste mais tempo do que as hiperpigmentações melanocíticas residuais^{14,50}.

3.2.4. Outros padrões clínicos de fotossensibilidade

A telangiectasia, como manifestação de fotossensibilidade, foi descrita com os bloqueadores dos canais de cálcio⁵². Pode ainda, neste capítulo, considerar-se o padrão telangiectásico de fotoenvelhecimento agravado pela toma crónica de fármacos fotoactivos, com lesões sobretudo nas faces laterais do pescoço, poupando a área de sombra submentoniana. Está também descrita uma púrpura petequial pruriginosa confinada estritamente às áreas fotoexpostas associada à ciprofloxacina⁵³.

Educação Médica Contínua

A pelagra pode estar associada ao uso prolongado de isoniazida, que compete a nível bioquímico com a niacina. Reacções pelagróides idênticas foram descritas com agentes citostáticos, como a 6-mercaptopurina e o 5-fluoruracilo.

3.3. Manifestações retardadas ou tardias de fotossensibilidade

3.3.1. Lúpus eritematoso

Alguns casos de LE subagudo e crónico têm sido atribuídos à exposição a alergénios ou fármacos e ao sol. Este fenómeno foi inicialmente documentado com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁵⁴ e terbinafina⁵⁵ e, mais recentemente, com taxanos (paclitaxel e docetaxel)^{36,56}. As lesões surgem geralmente semanas ou meses após a exposição e maioritariamente em doentes que apresentam anticorpos anti-Ro, marcador por excelência de fotossensibilidade no contexto de LE. Quanto aos mecanismos envolvidos, embora ainda insuficientemente esclarecidos, importa considerar que os fármacos podem potenciar a expressão membranar de antigénio Ro nos queratinócitos, propiciando desta forma o aparecimento de citotoxicidade mediada por anticorpos, e podem interferir com a apoptose e/ou com a produção de citoquinas, promovendo por estas vias o desenvolvimento de fotossensibilidade⁵⁴.

3.3.2. Dermatite actínica crónica

A dermatite actínica crónica manifesta-se como um eczema fotossensível ou como um eczema crónico, com hiperpigmentação acinzentada, edema cutâneo e liquenificação, eventualmente com fácies leonino, podendo levantar a suspeita de linfoma cutâneo. Por vezes, podem persistir dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial, sobretudo no caso da variante linfomatóide, o reticulóide actínico, onde as alterações histológicas também simulam um linfoma. As lesões concentram-se nas áreas fotoexpostas e são agravadas pela exposição solar, característica nem sempre evidente na prática clínica, atendendo às mínimas doses de radiação necessária para a indução de lesões nestes doentes. A característica principal desta entidade é a sensibilidade extrema relativamente aos UVB, que se traduz numa dose eritematosa mínima (DEM) muito reduzida, aos UVA e, por vezes, também a luz visível^{7,57}. É frequente haver história prévia de uma fotodermatose ou de uma dermatite de contacto alérgica a perfumes ou plantas (lactonas sesquiterpénicas, colofónia). Postula-se que ocorra a formação de um auto-antigénio

durante o curso da doença, que por sua vez leva ao desenvolvimento de uma fotossensibilidade crescente, com agravamento progressivo e perenização do quadro clínico^{17,57}.

3.3.3. Fotocarcinogénese

Dados recentes apontam para uma associação entre exposição prolongada a moléculas fotoactivas e uma maior incidência de queratose actínica, de carcinoma espinhocelular e, possivelmente, também de melanoma, em semelhança ao já observado em doentes submetidos a numerosos tratamentos com PUVA^{13,15}. Para além dos psoralenos, o naproxeno, a clorpromazina e as fluorquinolonas, em particular a lomefloxacina, também induzem, *in vitro*, agressão do ADN durante a exposição aos raios UV e promovem, em modelos animais, a carcinogénese cutânea^{8,9}. Adicionalmente, foram observados casos de fotossensibilidade severa grave associada a cancro cutâneo em doentes tratados com voriconazol¹⁶ e ciprofloxacina. Para além da fotocarcinogénese, o fotoenvelhecimento também parece ser agravado pelo uso de fotossensibilizantes tópicos ou sistémicos.

4. PRINCIPAIS FOTOSSENSIBILIZANTES

A lista de substâncias capazes de induzir fotossensibilidade é extensa e não cessa de crescer. A avaliação do potencial fotossensibilizante, sobretudo no caso de cosméticos e outros produtos de consumo geral, tem merecido uma maior atenção por parte da indústria e das autoridades, com consequências efectivas na regulação da produção e distribuição destas substâncias. A título exemplificativo, o *musk ambrette* e o óleo natural de bergamota foram banidos pela indústria de perfumes; o isopropildibenzoilmetano, anteriormente utilizado como filtro solar, foi abandonado em 1994; o olaquinox, um antibiótico utilizado como aditivo alimentar em pecuária, foi proibido pela Comissão Europeia em 1998⁵⁸; as salicilanilidas halogenadas foram eliminadas de desinfetantes e produtos de higiene em muitos países a partir de 1976. Na actualidade, o consumidor europeu encontra-se relativamente protegido; no entanto mesmo estas substâncias consideradas “históricas” no nosso meio, podem por vezes estar presentes em produtos importados^{58,59}.

Actualmente, na maioria dos estudos, os principais fotossensibilizantes são os filtros UV^{3,60,61}, que representam 5.6 a 80% dos casos diagnosticados com testes fotoepicutâneos^{3,62-64}. No entanto, no Sul da Europa

o cenário é diferente, verificando-se uma franca preponderância de reacções devidas a furocumarinas, de origem vegetal, e a fármacos^{62,64-66}.

4.1. Filtros UV

O uso de filtros UV tem-se expandido de forma notória, em parte devido a uma maior consciência colectiva relativamente aos efeitos nefastos da radiação solar. O seu uso não se esgota nos protectores solares, sendo actualmente incorporados na formulação de muitos produtos de cosmética facial e capilar, em vernizes ungueais, em batons labiais, entre outros. No entanto, apesar do seu uso tão difundido, o número de reacções adversas é relativamente baixo, com estudos recentes a revelarem apenas 5.6 a 12% de fototestes positivos para filtros UV em 2400 doentes testados^{3,4,62,64-67}.

Os filtros UV tradicionais são causadores de dermatite de contacto alérgica e/ou fotoalérgica ou ainda de dermatite de contacto fotoagravada⁴. Nos anos 50 e 60, o PABA (ácido para-aminobenzóico) era um alérgico muito frequente (4% da população num estudo norte-americano)⁶⁸, o que levou a uma redução drástica do seu uso. Mesmo assim, continuam a surgir casos pontuais, como atesta uma publicação recente⁵⁹.

Posteriormente, estudos efectuados durante as décadas de setenta a noventa apontavam os filtros UVA, como a oxibenzona (benzofenona-3) ou o isopropil-dibenzoilmetano, como fotossensibilizantes mais frequentes^{31,63,64,67,71}. Entretanto, este último deixou de ser produzido e verifica-se que outro dibenzoilmetano, o butilmetoxidibenzoilmetano (avobenzona), actualmente no mercado, é menos sensibilizante, pelo que é provável que a maioria das reacções previamente registadas se devessem a reacções cruzadas⁷¹.

Não obstante o facto de permanecer como principal fotoalérgico no conjunto dos filtros UV^{4,60,64,67}, a oxibenzona continua a ser um filtro muito utilizado, sendo um ingrediente comum em numerosos cosméticos. Também em Portugal, diversos casos de fotoalergia foram documentados⁷²⁻⁷⁴. Raramente, pode também causar urticária de contacto fotoinduzida e até anafilaxia³². Gradualmente, tem vindo a ser substituída em muitos protectores solares, e, quando presente em concentrações superiores a 0.5%, tal deve constar como aviso no rótulo do produto. A sulibenzona (benzofenona-4) e a mexenona (benzofenona-10) são moléculas aparentadas que induzem alergia com menor frequência^{64,75,76}. Ainda a propósito da oxibenzona e das benzofenonas em geral, o seu potencial efeito estrogénico afigura-se como mais uma fonte de preocupação suscitada por estas moléculas⁷⁷.

Os cinamatos, incluindo o *isoamyl-p-methoxycinnamate*, o *ethylhexyl-p-methoxycinnamate*, o *4-methylbenzylidene camphor*, o *phenylbenzimidazole sulfonic acid*, o *drometrizole trisiloxane* (Mexoryl XL), o *octyl dimethyl PABA* (Padimate O) e o octocrileno também provocam, com regularidade, casos de fotoalergia^{3,4,62,64,66,67}. O contributo de outros filtros UVB, como os salicilatos (octilsalicilato e homosalicilato), para a fotoalergia é tido como mínimo ou modesto^{78,79}.

Os filtros mais recentes – Mexoryl SX (*terephthalene dicamphor sulfonic acid*), Mexoryl XL, Tinosorb M (*methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol* ou *bisoctrizole*) e Tinosorb S (*bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine*) – são moléculas fotoestáveis que, quando misturadas com outros filtros mais antigos, fotolábeis, como a avobenzona ou os cinamatos, conseguem estabilizá-los. Comparativamente com os filtros anteriores, os novos protegem com mais eficácia dos raios UV⁶⁸ e parecem reduzir o risco de dermatite fotoalérgica, inclusivamente da associada aos filtros tradicionais. Uma revisão da literatura revelou apenas um caso de fotoalergia ao Mexoryl SX⁶⁰ e ainda 2 casos de DCA ao decilglucósido^{69,70}, surfactante utilizado para solubilizar o Tinosorb M.

4.2. Plantas e fitofotodermatite

As furocumarinas são substâncias fotoactivas produzidas por diversas plantas, como a figueira (*Ficus carica*), a arruda (*Ruta graveolens*; ou ruda), ou a pastinaca (*Pastinaca sativa*; também conhecida como pastinaga, cheróvia, chirívia, cherúvia...), conferindo-lhes alguma protecção contra parasitas e outros agressores. Estas plantas existem um pouco por todo o mundo e pertencem principalmente às famílias Umbelliferae, Rutacea e Moracea. As furocumarinas incluem, entre outras moléculas, derivados do psoraleno, como o bergapteno (5-metoxipsoraleno) e o 8-metoxipsoraleno. As suas propriedades medicinais são reconhecidas desde a Antiguidade, com o uso da seiva no tratamento do vitiligo. Num passado mais recente, o uso dos psoralenos foi aplicado em fotoquimioterapia (PUVA), e pela indústria cosmética, em bronzeadores e perfumes. Um exemplo é o óleo natural de bergamota, rico em bergapteno, entretanto abandonado, pois era responsável pela característica dermatite com hiperpigmentação “em berloque”, associada a perfumes⁸⁰. O uso de furocumarinas como bronzeadores também veio a ser posto de parte, atendendo ao reconhecimento dos seus efeitos deletérios, em particular sobre o ADN.

A fitofotodermatite resulta então do contacto inadvertido com determinadas plantas, quer em contexto

Educação Médica Contínua

recreativo, quer ocupacional, como ocorre, por exemplo, com jardineiros ou trabalhadores agrícolas que recolhem vegetais, como figos ou cheróvia, e cortam ervas e pequenos arbustos, como a ruda ou o *Dictamnus albus*^{81,82}; ou ainda o empregado de bar que prepara bebidas com lima (*Citrus aurantifolia*) em espaço soalheiro^{80,82,83}.

As características clínicas são geralmente muito sugestivas. Como descrito por Oppenheim em 1934 – *dermatosis bullosa striata pratensis* – observam-se lesões eritematosas lineares, muitas vezes com ardor, que surgem em 24 a 48 horas e que correspondem aos locais de contacto com a planta lesada (seiva). Pouco depois, desenvolvem-se bolhas e vesículas dolorosas (Fig. 7). A resolução acompanha-se de hiperpigmentação residual que pode permitir o diagnóstico retrospectivo⁸³.



Fig. 7 - Vesículas e bolhas em base eritematosa, com disposição linear, muito características de fitofotodermatite.

Uma apresentação clínica alternativa consiste num envolvimento difuso das áreas fotoexpostas e surge associada ao uso de cortadores ou aparadores de erva, cujo funcionamento leva à dispersão aérea de gotículas de seiva ("*trimmer dermatitis*")⁸⁰. Este padrão difuso também é ocasionalmente encontrado em crianças, tal como outro bastante curioso, com lesões restritas à área perioral, por contacto com o *Heracleum mantegazzianum*, planta de caule oco, utilizada em brincadeiras para fazer sons ou lançar grãos ou pequenas pedras (sopro pelo caule)⁸⁰.

Ainda no contexto das plantas, importa considerar a fotossensibilidade sistémica que pode suceder à ingestão de aipo e cheróvia ou de infusões de hipericão (*Hypericum perforatum*; também designada erva-de-são-joão ou milfurada)^{80,84}.

4.3. Fármacos

A fotossensibilidade induzida por medicamentos pode resultar do seu uso tópico ou sistémico, verificando-se ainda casualmente em contexto ocupacional⁸⁵. A fotossensibilidade pela clorpromazina foi observada em enfermeiros ou cuidadores que manuseavam o medicamento (em particular, quando esmagavam os comprimidos para administração a doentes com dificuldades de deglutição)⁶². Outro exemplo ocupacional é a DC fotoalérgica ao carprofeno (AINE) reportada em trabalhadores envolvidos na sua produção^{86,87}.

Tendo em conta os resultados das séries de provas fotoepicutâneas publicadas por autores do Sul da Europa, os fármacos são a principal causa de fotoalergia exógena nesta área geográfica, enquanto os filtros UV são mais relevantes nos países do Norte de Europa^{62,64-66}. Esta divergência epidemiológica pode dever-se a diferentes hábitos de prescrição, mas também ao facto de os AINEs não estarem incluídos em muitas séries de testes fotoepicutâneos.

Os medicamentos sistémicos mais vezes envolvidos incluem diversos antimicrobianos, como tetraciclina, fluorquinolonas, sulfonamidas e alguns antifúngicos (voriconazol e griseofulvina), AINEs, fenotiazinas e fármacos cardiovasculares, enquanto que por via tópica, os AINEs são de longe a principal causa^{62,64-66}.

4.3.1. Antimicrobianos

As tetraciclina de uso sistémico, nomeadamente a doxiciclina e a minociclina (Fig. 8), são fototóxicas e podem induzir foto-onicólise, pseudoporfiria e ainda, no caso da minociclina, uma hiperpigmentação azulada persistente^{51,52}.

Educação Médica Contínua



Fig. 8 - Fototoxicidade num doente tratado com minociclina, com queilite fissurada e ectrópion e que desenvolveu foto-onicólise.

As fluorquinolonas também induzem reacções fototóxicas, incluindo na forma de pseudoporfiria⁴⁰, descrita inicialmente com o ácido nalidíxico⁵¹, ou de púrpura, com a ciprofloxacina⁵³. A fototoxicidade é mais frequente (4 a 15% dos doentes tratados) com a fleroxloxacina, a lomefloxacina, a sparfloxacina e a pefloxacina e menos com a ciprofloxacina, a norfloxacina, a ofloxacina e a enoxacina¹⁴. A fotoalergia também está bem documentada para a lomefloxacina^{20,21}, a ofloxacina⁹⁰ e a enoxacina⁵¹, eventualmente com reacções cruzadas com outras quinolonas (ciprofloxacina e fleroxloxacina)^{88,89}. Para além da fototoxicidade e da fotoalergia, também estão descritos efeitos fotomutagénicos e fotocarcinogénicos⁸. Tivemos a oportunidade de seguir um doente sob terapêutica prolongada com ciprofloxacina, por tuberculose multirresistente, que

desenvolveu fotossensibilidade, bem como carcinomas espinhocelulares agressivos da face.

Os antibióticos da família das sulfonamidas e a dapsona (diamidifenilsulfona), assim como outras moléculas quimicamente aparentadas (sulfonilureias, diuréticos tiazídicos, celecoxib), são outros fármacos aos quais foram atribuídos casos de fotossensibilidade^{51,91,92}. O cotrimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol), antibiótico que continua de uso corrente, não parece particularmente fotoreactivo^{14,51}.

A griseofulvina é um reconhecido agente fototóxico, podendo representar um factor de agravamento no LE. O mesmo sucede com a terbinafina, à qual foi atribuída a indução de LE subagudo em doentes com anticorpos anti-Ro⁵⁵. Ainda no grupo dos antifúngicos, o voriconazol é capaz de provocar fotossensibilidade severa⁷, tendo sido inclusivamente associado ao desenvolvimento de cancro cutâneo^{16,28,43}.

4.3.2. Anti-inflamatórios não esteróides

O problema da fotossensibilidade associada aos AINEs tornou-se particularmente evidente com a comercialização do benoxaprofeno, entre 1980 e 1982. Posteriormente, outros derivados arilpropiónicos (carprofeno, naproxeno, suprofen, ácido tiaprofenico, cetoprofeno e ibuprofeno) e outros AINEs de diferentes classes químicas (azapropazona, diclofenac, piroxicam, fenilbutazona, celecoxib, benzidamina, etofenamato) foram associadas a fotossensibilidade³⁹.

Muitos AINEs de uso tópico são absorvidos de forma considerável pela pele, podendo induzir reacções de fotossensibilidade sistémica. A benzidamina, muito usada na mucosa oral, pode provocar queilite e fodermatite do mento, bem como lesões à distância, em relação com a sua absorção sistémica^{29,62,65,68,69}.

O cetoprofeno e o piroxicam são actualmente as principais causas de fotossensibilidade de etiologia medicamentosa^{62,64,65,94}. Contrariamente aos outros fármacos, o mecanismo é geralmente fotoalérgico e envolve padrões característicos de reactividade cruzada.

4.3.2.1. Cetoprofeno

O cetoprofeno, sobretudo quando usado por via cutânea, é responsável por casos de fotoalergia, por vezes severa, com edema, bolhas e até mesmo lesões de eritema multiforme, que ultrapassam a área de aplicação^{7,34,35,95,96}. Ocasionalmente, as lesões podem recidivar com a exposição solar, mesmo sem ter havido uma reexposição clara ao fármaco, sem cumprirem no entanto critérios de fotossensibilidade persistente^{34,95}. Estes surtos podem, em parte, explicar-se pela

Educação Médica Contínua

persistência do fármaco na pele (no mínimo, durante 17 dias)⁹⁶, pelo contacto com superfícies contaminadas (presença do fármaco no vestuário mesmo após a lavagem)²⁶ ou pela exposição a substâncias com reactividade cruzada³⁴.

Embora a elevada frequência destes eventos possa sugerir tratar-se de uma reacção fototóxica, diversos argumentos favorecem a hipótese de fotoalergia, nomeadamente o padrão clínico eczematoso, por vezes acompanhado de lesões em alvo; os testes de estimulação linfocitária positivos; os estudos em animais que não demonstraram fototoxicidade; a possibilidade de induzir e de transferir fotossensibilidade com linfócitos T, CD4 e CD8; a activação e maturação *in vitro* de células apresentadoras de antigénio com cetoprofeno e UVA; e ainda a identificação de um fotoproducto estável, a 3-etil-benzofenona^{34,35,97-100}.

A reactividade cruzada com outros derivados arilpropiónicos limita-se aos que partilham o radical benzofenona, como o ácido tiaprofénico e o suprofenno, não se verificando com o naproxeno ou com o ibuprofeno. A presença do mesmo radical em alguns filtros UV explica a reacção cruzada com fotoprotectores que contenham oxibenzona (benzofenona-3)¹⁰⁰. Mais recentemente, tem-se verificado a presença de co-sensibilização com o octocrileno, outro filtro UV (do grupo dos cinamatos) de uso cada vez mais difundido, situação que poderá justificar uma maior prudência na utilização de fotoprotectores e cosméticos em indivíduos com história de fotoalergia ao cetoprofeno¹⁰¹. Outros químicos aparentados (com estrutura de benzofenona) são a amiodarona e o fenofibrato, fármacos de prescrição comum que podem originar fotossensibilidade com reactividade cruzada para o cetoprofeno⁶². Inclusivamente, a toma concomitante de cetoprofeno e fenofibrato parece estar associada a DC fotoalérgicas mais graves^{95,100}. Finalmente, importa referir que o picetoprofeno e o dextrocetoprofeno, análogos do cetoprofeno, também reagem de forma cruzada¹⁰²⁻¹⁰³.

Outro aspecto interessante detectado nestes doentes, que permanece contudo mal compreendido é a maior reactividade, nos testes epicutâneos, ao bálsamo de Perú e à mistura de perfumes I e, em particular, ao álcool cinâmico³⁴.

4.3.2.2. Piroxicam

A fotossensibilidade associada ao piroxicam é conhecida desde os anos oitenta. Apesar de alguma controvérsia, numa fase inicial, relativamente ao mecanismo subjacente, é actualmente consensual que se trata de reacções fotoalérgicas^{24,104-106}. A descoberta da pre-

sença de sensibilização de contacto ao timerosal nestes doentes foi uma etapa importante na compreensão desta toxidermia. Pouco depois, foi estabelecida uma associação entre fotoalergia ao piroxicam e presença de testes epicutâneos positivos para o ácido tiosalicílico, uma das fracções alergizantes do timerosal (a outra é o mercúrio)¹⁰⁷. Quando submetida a radiação UVA, a molécula de piroxicam origina um fotoproducto semelhante ao ácido tiosalicílico, que é responsável pela fotoalergia e que explica a reactividade cruzada com o timerosal. Outras observações de interesse incluem a presença de testes epicutâneos positivos com soluções de piroxicam, previamente irradiadas com UVA, em doentes alérgicos ao ácido tiosalicílico^{24,39,107,108}; a reprodução, em modelos animais, da fotossensibilidade ao piroxicam, após sensibilização prévia ao ácido tiosalicílico²⁵; e a presença de linfócitos estimuláveis tanto com ácido tiosalicílico como com piroxicam, após irradiação com UVA²⁵.

Apesar do aparente decréscimo da sua incidência, presumivelmente em relação com a diminuição da prescrição de piroxicam e em paralelo com o crescente consumo de novos AINEs, continuam a assinalar-se novos casos desta fotossensibilidade nos países do Sul da Europa^{23,29,64-66}.

Do ponto de vista clínico, a fotossensibilidade sistémica manifesta-se cedo, 24 a 48 horas após a toma medicamentosa. As lesões consistem em pápulas eritematosas e vesículas dispersas pelas áreas fotoexpostas ou um eczema agudo mais difuso, que atinge sobretudo a face e o dorso das mãos. O quadro semiológico inclui comumente lesões desidrosiformes das mãos^{19,23,109,110}.

Relativamente à reactividade cruzada, esta não é habitual no contexto da fotossensibilidade ao piroxicam, isto porque os restantes oxicans não possuem a fracção tiosalicilada necessária para a fotoalergia. Por outro lado, no caso do eritema pigmentado fixo provocado pelo mesmo agente, é previsível a presença de reactividade cruzada, principalmente com o tenoxicam^{24,111-113}.

4.3.3. Outros fármacos fotossensibilizantes

As fenotiazinas de uso sistémico (clorpromazina, tioridazina) também podem induzir fotossensibilidade, eventualmente na forma de erupção liquenóide com hiperpigmentação residual⁵² (Fig. 6); as de uso tópico, como a prometazina (anti-histamínico, anti-pruriginoso) ou a clorproetazina (indicada no tratamento de dores músculo-tendinosas) são uma causa relevante de DC fotoalérgica nos países onde são comercializadas^{62,66,114-116}.

A lista de fármacos causadores de fotossensibilidade é extensa e permanece em constante actualização e expansão, à medida que a imputabilidade de novos agentes é desvendada. A revisão cuidada da história medicamentosa do doente é mandatária na abordagem de qualquer dermatose fotossensível.

5. CONCLUSÃO

As reacções fotossensíveis continuam a ser um problema frequente na prática dermatológica, com diferentes etiologias e diversas apresentações clínicas. O contributo de um cromóforo exógeno deve sempre ser equacionado. Neste âmbito, a anamnese afigura-se como recurso diagnóstico fundamental. A realização de testes complementares está muitas vezes indicada, ajudando na investigação diagnóstica e permitindo o adequado aconselhamento do doente relativamente à evicção de fotossensibilizantes exógenos e de químicos relacionados com reactividade cruzada. Finalmente, importa lembrar que o cenário epidemiológico é

Quadro III

PRINCIPAIS FOTOSSENSIBILIZANTES EXÓGENOS	
Filtros UV	
Benzofenonas: oxibenzona, sulfizobenzona, mexenona Dibenzoilmetanos: butilmetoxidibenzoilmetano Cinamatos: isoamil-p-metoxicinamato, etilhexil-metoxicinamato PABA (ácido para-aminobenzóico) e análogos (Pamidate O) Outros: 4-methylbenzylidene camphor, phenylbenzimidazole sulfonic acid, octocrileno, drometrizole trisiloxane (Mexoryl XL)	
Plantas (na Europa)	
Umbelliferae: <i>Ammi majus</i> ; <i>Apium graveolens</i> (aipo); <i>Pastinaca sativa</i> (cheróvia); <i>Petroselinum crispum</i> (salsa); <i>Heracleum mantegazzianum</i> Rutacea: <i>Citrus spp</i> , <i>Citrus aurantica bergamia</i> (bergamota); <i>Citrus aurantifolia</i> (lima); <i>Citrus limon</i> (limão); <i>Ruta graveolens</i> (arruda); <i>Dictamnus albus</i> Moracea: <i>Ficus carica</i> (figueira)	
Fármacos	
Consultar Quadro IV	
Fotossensibilizantes de Interesse Histórico	
Perfumes: musk ambrette e óleo de bergamota Salicilanilidas halogenadas Filtros UV, como o PABA ou o isopropildibenzoilmetano Fármacos: olaquinox Tintas/corantes: eosina, laranja de acridina e acriflavina	

Quadro IV

FÁRMACOS CAUSADORES DE FOTOSSENSIBILIDADE	
Antimicrobianos	
Tetraciclinas (doxiciclina, minociclina) Sulfonamidas (sulfametoxazol) Fluorquinolonas (lomefloxacina ¹ , ciprofloxacina ²) Antifúngicos: voriconazol, griseofulvina Antivirais: efavirenz	
Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs)	
Derivados do ácido arilpropiónico (cetoprofeno ² , ácido tiaprofénico ^{1*} , suprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ibuproxam, carprofeno); etofenamato ⁴ ; piroxicam ³ ; benzidamina ² ; azapropazona; diclofenac; fenilbutazona; indometacina	
Psicofármacos	
Fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina, prometazina ¹ Antidepressivos: clomipramine, imipramine, sertraline	
Cardiovasculares	
Anti-arrítmicos: amiodarona, quinidina Diuréticos: furosemida, tiazidas	
Anti-Neoplásicos	
Paclitaxel, 5-fluoruracilo, dacarbazina, metotrexato	
Miscelâneos	
Flutamida, sulfonilureias, fenofibrato, sinvastatina	

¹Fototóxico no entanto induz ocasionalmente fotoalergia

²Induz reacções fotoalérgicas e DCA

³Induz principalmente fotoalergia sistémica

⁴Induz principalmente DCA

dinâmico e que os agentes responsáveis vão mudando em função das circunstâncias de vida do indivíduo e das variações do mercado. A re-emergência de fotossensibilizantes de outrora, entretanto algo esquecidos, e a introdução progressiva de novos agentes, são características desta área que obrigam a uma atenção e monitorização continuada.

PONTOS-CHAVE

1. A fotossensibilidade pode resultar de diversos mecanismos e originar diversos padrões clínicos.
2. A activação por UV de um cromóforo endógeno ou exógeno pode induzir uma reacção inflamatória inespecífica – fototoxicidade – ou uma reacção imunológica mediada por linfócitos T com especificidade para determinado antigénio – fotoalergia.
3. A exposição crónica a fármacos fotoactivos pode

Educação Médica Contínua

- promover a carcinogénese cutânea.
4. Os filtros UV, as plantas e os fármacos são actualmente as principais causas de fotossensibilidade exógena.
 5. A fitofotodermatite, com lesões lineares vesículo-bolhosas que resolvem com hiperpigmentação, é uma dermatite por fototoxicidade provocada por plantas ricas em psoralenos.
 6. Os AINEs tópicos (cetoprofeno) e os antibióticos sistémicos (fluorquinolonas e tetraciclina) são causas importantes, respectivamente, de dermatite de contacto fotoalérgica e de fotossensibilidade sistémica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hawk J: Photodermatology. 1st ed., Oxford, Oxford University Press, 1999.
2. Fujimoto N, Danno K, Wakabayashi M, et al: Photosensitivity with eosinophilia due to amroxol and UVB. *Contact Dermatitis* 60: 110-3 (2009).
3. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, et al: Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 145: 597-601 (2001).
4. Bryden A, Moseley H, Ibbotson S, et al: Photopatch testing of 1115 patients: results of the U.K. multi-centre photopatch study group. *Br J Dermatol* 155: 737-47 (2006).
5. Zeeli T, David M, Trattner A: Photopatch tests: any news under the sun? *Contact Dermatitis* 55: 305-7 (2006).
6. Bilu D, Mamelak A, Nguyen R, et al: Clinical and epidemiologic characterization of photosensitivity in HIV-positive individuals. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 20: 175-83 (2004).
7. Béani J: Les photosensibilisations graves. *Ann Dermatol Venereol* 136: 76-83 (2009).
8. Urbach F: Phototoxicity and possible enhancement of photocarcinogenesis by fluorinated quinolone antibiotics. *J Photochem Photobiol B* 37: 169-70 (1997).
9. Klecak G, Urbach F, Urwyler H: Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol B* 37: 174-81 (1997).
10. Marrot L, Belaïdi J, Jones C, et al: Molecular responses to photogenotoxic stress induced by the antibiotic lomefloxacin in human skin cells: from DNA damage to apoptosis. *J Invest Dermatol* 121: 596-606 (2003).
11. Lhiaubet-Vallet V, Bosca F, Miranda M: Photosensitized DNA damage: the case of fluoroquinolones. *Photochem Photobiol* 85: 861-8 (2009).
12. Müller L, Kasper P, Kersten B, Zhang J: Photochemical genotoxicity and photochemical carcinogenesis - two sides of a coin? *Toxicology Letters* 102-103: 383-7 (1998).
13. Placzek M, Eberlein-König B, Przybilla B: Association between actinic keratoses and potentially photosensitizing drugs. *N Engl J Med* 341: 1474-5 (1999).
14. Ferguson J: Drug and chemical photosensitivity. *In Hawk's Photodermatology*, 1st ed., Oxford, Oxford University Press, 1999, pp 155-169.
15. Jensen A, Thomsen H, Engebjerg M, et al: Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population based case-control study. *Br J Cancer* 99: 1522-8 (2008).
16. McCarthy K, Playfor E, Looke D, Whitby M: Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin Inf Dis* 44: e55-6 (2007).
17. Lim HW, Hawk J: Photodermatoses. *In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.), Dermatology*, 2nd ed., 2008, pp 1333-1351.
18. Karimian-Teherani D, Kinaciyan T, Tanew A: Photoallergic contact dermatitis from Heracleum giganteum. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 24: 99-101 (2008).
19. Gonçalves M: Explorations dans les photo-allergies médicamenteuses. *In GERDA, Progrès en Dermatologie-Allergologie*, Nancy, John Libbey Eurotext, 1998, pp 67-74.
20. Oliveira H, Gonçalves M, Figueiredo A: Photosensitivity from lomefloxacin. A clinical and photobiological study. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 16: 116-20 (1996).
21. Kurumajin Y, Shono M: Scarified photopatch testing in lomefloxacin photosensitivity. *Contact Dermatitis* 26: 5-10 (1992).
22. Neves B, Cruz M, Francisco V, et al: Differential modulation of CXCR4 and CD40 protein levels by skin sensitizers and irritants in the FSCD cell line. *Toxicology Letters* 177: 74-82 (2008).
23. Serra D, Gonçalves M, Figueiredo A: Two decades of cutaneous adverse drug reactions from piroxicam. *Contact Dermatitis* 58: S35 (2008).
24. Gonçalves M, Figueiredo A, Tavares P, et al: Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 27: 287-90 (1992).
25. Hariva T, Kitamura K, Osawa J, Ikezawa Z: A cross-reaction between piroxicam-photosensitivity and thiosalicylate hypersensitivity in lymphocyte proliferation test. *J Dermatol Science* 5: 165-74 (1993).

26. Hindsén M, Isaksson M, Persson L, et al: Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal objects. *J Am Acad Dermatol* 50: 215-9 (2004).
27. Due E, Wulf H: Cheilitis, the only presentation of photosensitivity. *J Eur Acad Derm Venereol* 20: 766-7 (2006).
28. Auffret N, Janssen F, Chevalier P, et al: Photosensibilisation au voriconazole. *Ann Dermatol Venereol* 133: 330-2 (2006).
29. Canelas M, Cravo M, Cardoso J, et al: Dermatite de contacto fotoalérgica à benzidamina: estudo de 8 casos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 66: 35-40 (2008).
30. Kerr A, Ferguson J, Ibbotson S: Acute phototoxicity with urticarial features during topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 32: 201-2 (2007).
31. Collins P, Ferguson J: Photoallergic contact dermatitis to oxybenzone. *Br J Dermatol* 131: 124-9 (1994).
32. Spijker G, Schuttelaar M, Barkema L, et al: Anaphylaxis caused by topical application of a sunscreen containing benzophenone-3. *Contact Dermatitis* 59: 248-9 (2008).
33. Lovell C, Cronin E, Rhodes E: Photocontact urticaria from chlorpromazine. *Contact Dermatitis* 14: 290-1 (1986).
34. Devleeschouwer V, Roelandts R, Garmyn M, Goossens A: Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo)patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis* 58: 159-66 (2008).
35. Izu K, Hino R, Isoda H, et al: Photocontact dermatitis to ketoprofen presenting with erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 18: 710-3 (2008).
36. Cohen P: Photodistributed erythema multiforme: paclitaxel-related, photosensitive conditions in patients with cancer. *J Drugs Dermatol* 8: 61-4 (2009).
37. Mansur A, Aydingöz J: A case of toxic epidermal necrolysis with lesions mostly on sun-exposed skin. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 21: 100-2 (2005).
38. Redondo V, Vicente J, España A, et al: Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 135: 999-1002 (1996).
39. Figueiredo A: Fotossensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides. Estudo fisiopatológico. Doctoral Thesis. Coimbra, 1994.
40. Schmutz J, Barbaud A, Tréchet P: Ciprofloxacin and pseudoporphyria. *Ann Dermatol Venereol* 135(11): 804 (2008).
41. Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A: Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27: 2938-40 (2000).
42. Schmutz J, Barbaud A, Tréchet P: Pseudoporphyria and coxib. *Ann Dermatol Venereol* 133: 213 (2006).
43. Tolland J, McKeown P, Corbett J: Voriconazole-induced pseudoporphyria. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 23: 29-31 (2007).
44. Timmer-de Mik L, Kardaun S, Kramer M, et al: Imatinib-induced pseudoporphyria. *Clin Exp Dermatol* 34: 705-7 (2009).
45. Passier A, Smits-van Herwaarden A, van Puijenbroek E: Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *BMJ* 329: 265 (2004).
46. Baran R, Juhlin L: Photoonycholysis. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 18: 202-7 (2002).
47. Gregoriou S, Karagiorga T, Stratigos A, et al: Photo-onycholysis caused by olanzapine and aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 28: 219-20 (2008).
48. Gonçalo M, Domingues J, Correia O, Figueiredo A: Fotossensibilidade a Flutamida. *Boletim Informativo del GEIDC* 29: 45-8 (1999).
49. Vilaplana J, Romaguera C, Azón A, Lecha M: Flutamide photosensitivity-residual vitiliginous lesions. *Contact Dermatitis* 38: 68-70 (1990).
50. Ammoury A, Michaud S, Paul C, et al: Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment. Molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol* 144: 92-6 (2008).
51. Vassileva S, Matev G, Parish L: Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 158: 1993-2000 (1998).
52. Ferguson J: Photosensitivity due to drugs. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 18: 262-9 (2002).
53. Urbina F, Barrios M, Sudy E: Photolocalized purpura during ciprofloxacin therapy. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 22: 111-2 (2006).
54. Sontheimer R, Henderson C, Grau R: Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 301: 65-70 (2008).
55. Farhi D, Viguier M, Cosnes A, et al: Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 212: 59-65 (2006).
56. Chen M, Crowson A, Woofner M, et al: Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. *Rheumatol* 31: 818-20 (2004).

Educação Médica Contínua

57. Hawk J: Chronic actinic dermatitis. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 20: 312-4 (2004).
58. Emmert B, Schauder S, Palm H, et al: Disabling work-related persistent photosensitivity following photoallergic contact dermatitis from chlorpromazine and olaquinox in a pig breeder. *Ann Agric Environ Med* 14: 329 (2007).
59. Waters A, Sandhu D, Lowe G, Ferguson J: Photocontact allergy to PABA: the need for continuous vigilance. *Contact Dermatitis* 60: 172-3 (2009).
60. Schauder S, Ippen H: Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis* 37: 221-32 (1997).
61. Sheuer E, Warshaw E: Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis* 17: 3-11 (2006).
62. Cardoso J, Canelas M, Gonçalo M, Figueiredo A: Photopatch testing with an extended series of photoallergens. A 5-year study. *Contact Dermatitis* 60: 314-9 (2009).
63. Bakkum R, Heule F: Results of photopatch testing in Rotterdam during a 10-year period. *Br J Dermatol* 146: 275-9 (2002).
64. Leonard F, Adamski H, Bonnevalle A, et al: Étude prospective multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Société Française de Photodermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 132: 313-20 (2005).
65. La Cuadra-Oyanguren J, Pérez-Ferriols A, Lechacarralero M, et al: Results and assessment of photopatch testing in Spain: towards a new standard set of photoallergens. *Actas Dermosifiliogr* 98: 96-101 (2007).
66. Pigatto P, Guzzi G, Schena D, et al: Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006. *Contact Dermatitis* 59: 103-8 (2008).
67. Berne B, Ros A: 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 38: 61-4 (1998).
68. Lowe N: An overview of ultraviolet radiation, sunscreens and photo-induced dermatosis. *Dermatol Clin* 24: 9-17 (2006).
69. Andersen K, Goossens A: Decyl glucoside contact allergy from a sunscreen product. *Contact Dermatitis* 54: 349-50 (2006).
70. Andrade P, Gonçalo M, Figueiredo A: Allergic contact dermatitis to decyl glucoside in Tinosorb M. *Contact Dermatitis* 62: 119-20 (2010).
71. Gonçalo M, Ruas E, Figueiredo A, Gonçalo S: Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. *Contact Dermatitis* 33: 278-80 (1995).
72. Silva R, Almeida LMS, Brandão FM: Fotoalergia à oxibenzona (como constituinte de cremes de cosmética) – três casos. *Bol Inform GPEDC* 8(8): 19-20 (1994).
73. Ferreira P, Paçô M, Silva R: Dermite da face e decote: importância dos fotoalergénios. *Acta Fotobiol* 11(11): 18-20 (1999).
74. Chaveiro MA, Rafael M, Pereira F, Marques Pinto G: Estudo fotobiológico de 42 doentes com suspeita de fotossensibilidade. *Acta Fotobiol* 12(12): 18-22 (1999).
75. Hughes T, Stone N: Benzophenone 4: an emerging allergen in cosmetics and toiletries? *Contact Dermatitis* 56: 153-6 (2007).
76. Torres V, Correia T: Contact and photocontact allergy to oxybenzone and mexenone. *Contact Dermatitis* 25: 126-7 (1991).
77. Kunz P, Fent K: Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol* 15: 86-99 (2006).
78. Singh M, Beck M: Octyl salicylate: A new contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 56(1): 48 (2007).
79. Madan V, Beck M: Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis* 53: 241-2 (2005).
80. Lovell C: Phytphotodermatitis. In Avalos J, Maibach HI (eds.), *Dermatological Botany*, Boca Raton (FL), CRC Press, 2000, pp 51-65.
81. Gonçalo S, Correia C, Couto J, Gonçalo M: Contact and photocontact dermatitis from *Ruta chalepensis*. *Contact Dermatitis* 21: 200-1 (1989).
82. Wagner A, Wu J, Hansen R, et al: Bullous phytphotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes. *Am J Contact Dermatitis* 13: 10-4 (2002).
83. Gonçalo M: Dermatitis por plantas y maderas. In Conde-Salazar Gómez L, Ancona-Alayón A (eds.), *Dermatologia Profesional*, Madrid, Aula Médica Ediciones, Madrid, 2004, pp 193-210.
84. Schempp C, Müller K, Winghofer B, et al: St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a plant with relevance for dermatology. *Hautartz* 53: 316-21 (2002).
85. Cirne de Castro JL: Efeitos fotobiológicos dos medicamentos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 50(4): 275-85 (1992).
86. Kerr A, Muller F, Ferguson J, Dawe R: Occupational carprofen photoallergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 159: 1303-8 (2008).
87. Walker S, Ead R, Beck M: Occupational photoallergic contact dermatitis in a pharmaceutical worker manufacturing carprofen, a canine nonsteroidal

- anti-inflammatory drug. *Br J Dermatol* 154: 551-77 (2006).
88. Kimura M, Kawada A: Photosensitivity induced by lomefloxacin with cross-photosensitivity to ciprofloxacin and fleroxacin. *Contact Dermatitis* 38: 130 (1998).
 89. Correia O, Delgado L, Barros M: Bullous photo-dermatosis after lomefloxacin. *Arch Dermatol* 130: 808-9 (1994).
 90. Tokura Y, Seo N, Fujie M, Takigawa M: Quinolone-photoconjugated major histocompatibility complex class II-binding peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. *J Invest Dermatol* 117: 1206-11 (2001).
 91. Kar B: Dapsone-induced photosensitivity: a rare clinical presentation. *Photoderm Photoimmunol Photomed.* 24: 270-1 (2008).
 92. Yazici A, Baz K, Ikizoglu G, et al: Celecoxib-induced photoallergic drug eruption. *Int J Dermatol* 43: 459-61 (2004).
 93. Lasa Elgezua O, Gorrotxategi P, Gardeazabal Gracia J, et al: Photoallergic hand eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol* 14: 69-70 (2004).
 94. Diaz R, Gardeazabal J, Manrique P, et al: Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 54: 239-43 (2006).
 95. Veyrac G, Paulin M, Milpied B, et al: Bilan de l'enquête nationale sur les effets indésirables cutanés do kétoprofène gel enregistrés entre le 01/09/1996 et le 31/08/2000. *Thérapie* 57: 55-64 (2002).
 96. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, et al: 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. *Contact Dermatitis* 43: 16-9 (2000).
 97. Lee B, Choi Y, Son W, et al: Ketoprofen: experimental overview of dermal toxicity. *Arch Toxicol* 81: 743-8 (2007).
 98. Imai S, Atarashi K, Ikesue K, et al: Establishment of murine model of allergic photocontact dermatitis to ketoprofen and characterization of pathogenic T cells. *J Dermatol Sci* 41: 127-36 (2005).
 99. Hino R, Orimo H, Kabashima K: Evaluation of the photoallergic potential of chemicals using THP-1 cells. *J Dermatol Sci* 52: 140-3 (2008).
 100. Le Coz C, Bottlaender A, Scrivener J, et al: Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 38: 245-52 (1998).
 101. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, et al: Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol* 146: 753-7 (2010).
 102. Asensio T, Sanchis M, Sánchez P, et al: Photocontact dermatitis because of oral dexketoprofen. *Contact Dermatitis* 58: 59-60 (2008).
 103. Fernández-Jorge B, Buján J, Paradela S, Mazaira M, Fonseca E: Consort contact dermatitis from piroxicam. *Contact Dermatitis* 58: 113-5 (2008).
 104. Lunggren B: The piroxicam enigma. *Photodermatology* 6: 151-4 (1989).
 105. Cirne de Castro J, Vale E, Martins M: Mechanism of photosensitive reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 20: 706-7 (1989).
 106. Cirne de Castro J, Freitas J, Brandão F, Themido R: Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis* 24: 187-92 (1991).
 107. Gonçalves M, Figueiredo A, Gonçalves S: Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 34: 201-3 (1996).
 108. Ikezawa Z, Kitamura K, Osawa J, Hariva T: Photosensitivity to piroxicam is induced by sensitization to thimerosal and thiosalicylate. *J Invest Dermatol* 98: 918-20 (1992).
 109. Varela P, Amorim I, Massa A, et al: Piroxicam-beta-cyclodextrin and photosensitivity reactions. *Contact Dermatitis* 38: 229 (1998).
 110. Youn J, Lee H, Yeo U, Lee Y: Piroxicam photosensitivity associated with vesicular hand dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 18: 52-4 (1993).
 111. Trujillo M, Barrio M, Rodríguez A, et al: Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol et Immunopathol* 29: 133-6 (2001).
 112. Gonçalves M, Oliveira H, Fernandes B, et al: Topical provocation in fixed drug eruption from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Exogenous Dermatology* 1: 81-6 (2002).
 113. Oliveira H, Gonçalves M, Reis J, Figueiredo A: Fixed drug eruption to piroxicam. Positive patch tests with cross-sensitivity to tenoxicam. *J Dermatol Treatment* 10: 209-12 (1999).
 114. Katsarou A, Makris M, Zarafonitis G, et al: Photoallergic contact dermatitis: the 15-year experience of a tertiary reference center in a sunny Mediterranean city. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21: 725-7 (2008).
 115. Barbaud A, Collet E, Martin S, et al: Contact sensitization to chlorproethazine can induce persistent light reaction and cross photoreactions to other phenothiazines. *Contact Dermatitis* 44: 373 (2001).
 116. Kerr A, Woods J, Ferguson J: Photocontact allergic and phototoxic studies of chlorpromethazine. *Photoderm Photoimmunol Photomedicine* 24: 11-5 (2008).

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Aborde as diferentes manifestações clínicas de fotossensibilidade.
- Quais são as diferenças entre fototoxicidade e fotoalergia?
- Indique algumas plantas causadoras de fotossensibilidade.
- Que fármacos estão comumente implicados em reacções de fotossensibilidade?
- Que foto-reactividades cruzadas ou concomitantes estão associadas à fotoalergia ao cetoprofeno?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Bryden A, Moseley H, Ibbotson S, et al: Photopatch testing of 1115 patients: results of the U.K. multi-centre photopatch study group. *Br J Dermatol* 155: 737-47 (2006).
2. Leonard F, Adamski H, Bonnevalle A, et al: Étude prospective multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Société Française de Photodermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 132: 313-20 (2005).
3. La Cuadra-Oyanguren J, Pérez-Ferriols A, Lecha-Carralero M, et al: Results and assessment of photopatch testing in Spain: towards a new standard set of photoallergens. *Actas Dermosifiliogr* 98: 96-101 (2007).
4. Pigatto P, Guzzi G, Schena D, et al: Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006. *Contact Dermatitis* 59: 103-8 (2008).
5. Cardoso J, Canelas M, Gonçalo M, Figueiredo A: Photopatch testing with an extended series of photoallergens. A 5-year study. *Contact Dermatitis* 60: 314-9 (2009).
6. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, et al: Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol* 146: 753-7 (2010).