

A prevalência da fotossensibilidade induzida por fármacos varia largamente consoante diferenças étnicas e geográficas, provavelmente devido a distintos fotótipos cutâneos e de diferentes padrões de uso de protetor solar e de exposição à radiação

# Fotossensibilidade induzida por medicamentos

DATA 2024-07-15 AUTOR Ana Paula Mendes, *Diretora técnica do CIM*

A ingestão ou aplicação tópica de certos compostos com características fotossensibilizantes, em conjunto com a exposição da pele à luz solar, pode originar reações cutâneas, que se denominam **reações de fotossensibilidade**.<sup>1,2</sup> Quando a substância implicada é um fármaco, estamos perante **fotossensibilidade induzida por medicamentos**, que pode ser devida a exposição a radiação ultravioleta (UV) ou luz visível.<sup>3-6</sup>

Uma erupção cutânea causada por fármacos é classificada como fotossensível caso cumpra determinados critérios, como:

- Ocorrer somente em contexto de exposição a radiação;
- Presença cutânea do fármaco, ou de um dos seus metabolitos, aquando da exposição à radiação;
- O fármaco e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) tenham a capacidade de absorver radiação visível ou UV.<sup>3,4</sup>

As reações de fotossensibilidade são uma causa significativa de morbidade,<sup>3</sup> representando até 8% das reações adversas medicamentosas cutâneas.<sup>3-5</sup> Num estudo, a fotossensibilidade foi o motivo de 20% das reações adversas em pessoas de maior idade.<sup>1</sup> Porém, a prevalência da fotossensibilidade induzida por fármacos varia largamente consoante diferenças étnicas e geográficas, provavelmente devido a distintos fotótipos cutâneos e de diferentes padrões de uso de protetor solar e de exposição à radiação.<sup>2</sup> Acredita-se que estas reações serão significativamente subreportadas,<sup>3,5</sup> pois é comum as pessoas afetadas, mas também os profissionais de saúde, atribuírem-nas a exposição solar excessiva.<sup>5</sup> Por outro lado, a sua identificação é frequentemente difícil, uma vez que a sua apresentação se assemelha a condições dermatológicas mais comuns.<sup>4</sup>

São mais de 300 os fármacos que foram associados a reações de fotossensibilidade.<sup>4,5,7</sup> Frequentemente, é um metabolito a induzir a reação,<sup>3,4,7</sup> pelo que variações individuais no metabolismo podem causar diferenças no seu surgimento e gravidade.<sup>4</sup>

As moléculas dos fármacos fotossensibilizantes geralmente partilham algumas características: baixo peso molecular (200/300 a 500 Dalton); presença de heteroátomos; estrutura tricíclica ou policíclica; estabilizadas por ressonância;<sup>5,8</sup> presença de ligações duplas insaturadas.<sup>4,6</sup>

Cada fármaco fotossensibilizante absorve um comprimento de onda específico.<sup>4</sup> A radiação UVA, que penetra a derme mais profundamente,<sup>2-4,7</sup> está mais frequentemente implicada em reações de fotossensibilidade.<sup>1-7</sup> Contudo, alguns fármacos

induzem fotossensibilidade por exposição a radiação UVB, ou do espectro visível.<sup>2,5-7</sup>

## Manifestações clínicas e subtipos

As reações de fotossensibilidade manifestam-se habitualmente como uma erupção cutânea em áreas expostas à luz, nomeadamente a face, pescoço, colo, antebraços e mãos,<sup>3,6,7,9</sup> de forma habitualmente simétrica.<sup>7,9</sup> Zonas tipicamente não envolvidas, já que estão relativamente protegidas da exposição à luz, incluem as pálpebras superiores, pregas cutâneas,<sup>3,7,9</sup> como as nasolabiais,<sup>3,4,9</sup> o lábio superior,<sup>7,9</sup> o sulco nasolabial,<sup>2</sup> a região abaixo do queixo (submental) e as zonas auriculares posteriores,<sup>2-4,6,7,9</sup> bem como as zonas cobertas por roupa<sup>4</sup> e acessórios e, no corpo, zonas como as axilas e as virilhas.<sup>7</sup>

Consoante o seu mecanismo fisiopatológico, podem ser classificadas em dois tipos principais: **fotoalérgicas** ou **fototóxicas**,<sup>1-7</sup> que podem ser difíceis de distinguir.<sup>2,3,6</sup> Os fármacos sistémicos causam mais frequentemente reações fototóxicas,<sup>4,6</sup> e os tópicos causam mais frequentemente reações fotoalérgicas.<sup>1,4,5</sup> Contudo, alguns fármacos podem causar reações de ambos os tipos.<sup>4,7</sup>

Manifestações mais graves, mas raras, (que não serão aqui aprofundadas) incluem pseudoporfiria,<sup>1,2,5,6</sup> foto-onicólise,<sup>1,4-6</sup> hiperpigmentação cinzento-ardósia ou azulada,<sup>1,2,4,6</sup> lúpus eritematoso cutâneo subagudo,<sup>1,6</sup> pelagra<sup>2,4</sup> e urticária solar<sup>1,4</sup> induzidas por medicamentos.

## Reações fototóxicas

São as mais frequentes, ocorrendo em consequência de dano celular direto<sup>1-6</sup> causado pela fototativação do fármaco.<sup>2,4,8</sup> O dano pode ser causado por diferentes mecanismos associados à formação de radicais livres<sup>4,7</sup> e de espécies reativas de oxigénio.<sup>6</sup> As reações fototóxicas são um evento dependente da dose, tanto do fármaco, como da radiação.<sup>5</sup> Deste modo podem ocorrer, teoricamente, sempre que estes fatores excedam um limiar crítico,<sup>1,5</sup> ou seja, em todos os indivíduos expostos a doses suficientes do fármaco e da radiação do comprimento de onda apropriado.<sup>1-7</sup> Deste modo, podem surgir com apenas uma toma do medicamento.<sup>4,7,9</sup> Manifestam-se geralmente como queimaduras solares exacerbadas,<sup>1-4,6,7,9</sup> com eritema, prurido, ardor<sup>2-6</sup> e edema.<sup>2,4-6</sup> Em casos graves podem surgir vesículas.<sup>1,4,6,7</sup> Podem causar hiperpigmentação pós-inflamatória<sup>2-7</sup> e telangiectasias.<sup>4,5</sup>

# Fotossensibilidade induzida por medicamentos

DATA 2024-07-15 | AUTOR Ana Paula Mendes, Diretora técnica do CIM

Estas reações podem ter um aparecimento imediato ou tardio,<sup>5</sup> mas tipicamente surgem somente nas zonas cutâneas expostas à radiação,<sup>1,7,9</sup> com linhas de demarcação bem definidas na pele coberta pelo vestuário,<sup>5</sup> no intervalo de horas após a exposição.<sup>1,2,4,6,7,9</sup>

## Reações fotoalérgicas

Têm um mecanismo imunológico, correspondente a reações de hipersensibilidade de tipo IV,<sup>3,7</sup> ou seja, mediadas por células.<sup>4,7</sup> Decorrem do contacto com uma substância que adquiriu características antigénicas após exposição à radiação UV – fotoalérgeno<sup>1,4,8</sup> e se uniu a uma proteína endógena, originando um fotoantígeno.<sup>4,5,8</sup> Após ser processado pelas células de Langerhans, este é apresentado aos linfócitos T presentes nos nódulos linfáticos; a subsequente ativação destes linfócitos T diferenciados é responsável pelo desenvolvimento dos sintomas.<sup>2,4-8</sup> Em consequência desta sensibilização prévia,<sup>1,5,7,9</sup> as manifestações são desencadeadas por exposição a pequenas quantidades da substância<sup>1-8</sup> e de radiação solar.<sup>2-4,7</sup> Deste modo, não se manifestam em todas as pessoas expostas concomitantemente ao fármaco e à radiação,<sup>2,4,6,7</sup> tendo uma patogénese semelhante à da dermatite de contacto alérgica.<sup>1,4-7</sup> Podem ocorrer reações cruzadas com substâncias relacionadas.<sup>1,4,7,8</sup>

Caracterizam-se por uma erupção predominantemente eczematosa<sup>1-7,9</sup> e pruriginosa<sup>1,6,9</sup> que surge em áreas expostas ao sol 24 a 48 horas após a exposição,<sup>1-4,6,7,9</sup> podendo alastrar para

áreas não expostas.<sup>1,2,5-7</sup> Em casos mais graves pode ocorrer eritema, vesículas,<sup>6</sup> edema e exsudação.<sup>4</sup> Geralmente resolve-se sem hiperpigmentação.<sup>2,4</sup> Ocasionalmente pode tornar-se persistente, tornando-se uma dermatite actínica crónica que se manifesta mesmo após a descontinuação da substância implicada.<sup>1,2,6</sup>

Existe ainda um tipo de reação adversa que pode manifestar-se de modo semelhante, mas que não requer exposição solar. São as denominadas **reações de “photorecall”** e estão mais frequentemente associadas à toma de antineoplásicos, nomeadamente o metotrexato, mas também a gemcitabina e os taxanos. Consistem no surgimento de uma reação semelhante a eritema solar, com o mesmo padrão de distribuição de uma queimadura solar que ocorreu há meses ou anos, mas sem exposição atual.<sup>2-5</sup>

## Principais fármacos implicados

A evidência relativa ao potencial sensibilizante dos fármacos é, em muitos casos, limitada, uma vez que provém de relatos ou séries de casos, maioritariamente sem testes confirmatórios.<sup>3,5</sup> As listagens de fármacos potencialmente associados a fotossensibilidade são muito extensas, pelo que a informação aqui compilada (Tabela 1) **não é exaustiva** e inclui somente os fármacos mais frequentemente citados e em uso corrente.

Os fármacos para os quais existe uma melhor evidência encontram-se a negrito; aqueles para os quais existem relatos com administração sistémica e tópica estão assinalados com (\*).

Tabela 1. Fármacos associados a reações de fotossensibilidade

ANTIBACTERIANOS	Tetraciclina: <sup>2,6-8,10</sup> <b>tetraciclina</b> ; <sup>1,3,5,6,8</sup> <b>doxiciclina</b> <sup>1,3,4-8,10</sup>
	Fluoroquinolonas: <sup>1,2,5-8,10</sup> ciprofloxacina; <sup>3-8,10</sup> levofloxacina; <sup>3,6,8</sup> ofloxacina <sup>3,5,6,8,10</sup>
	Cefotaxima; ceftazidima <sup>2,3,5,8</sup>
OUTROS ANTIMICROBIANOS	<b>Dapsona</b> <sup>2,3,5-7,8</sup> Isoniazida <sup>2,3,5,8</sup> Pirazinamida <sup>2,3,5,8</sup> Sulfonamidas <sup>1,4-8</sup> Trimetoprim <sup>2,3</sup>
ANTIFÚNGICOS	Cetoconazol*; <sup>3,5,8</sup> itraconazol; <sup>3,5,6,8</sup> <b>voriconazol</b> <sup>1-8,10</sup> Terbinafina <sup>3,5-8</sup>
ANTIMALÁRICOS	Atovaquona/proguanilo; <sup>2,3,5</sup> <b>cloroquina</b> ; <sup>2-5</sup> <b>hidroxicloroquina</b> ; <sup>2,3,5,6,8</sup> <b>quinina</b> <sup>2-5</sup>
ANTIRRETROVÍRICOS	Efavirenz; tenofovir <sup>2,3,5,7,8</sup>
ANTIDEPRESSORES	Antidepressores tricíclicos: clomipramina; <sup>7,8</sup> imipramina <sup>3,5,7,8</sup>
	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina: fluoxetina; fluvoxamina; paroxetina; <sup>3,5,8</sup> sertralina <sup>3,5,7</sup>
ANTIPSICÓTICOS	<b>Clorpromazina</b> <sup>1-8,10</sup> Clozapina <sup>3,5,8</sup>
ANSIOLÍTICOS	Alprazolam <sup>3,5,8</sup>

# Fotossensibilidade induzida por medicamentos

DATA 2024-07-15 | AUTOR Ana Paula Mendes, *Diretora técnica do CIM*

Tabela 1. Fármacos associados a reações de fotossensibilidade (continuação)

ANTI-HIPERTENSORES	Diuréticos: furosemida; <sup>2-8</sup> <b>hidroclorotiazida</b> ; <sup>1-3,5-8</sup> triamtereno <sup>3,5</sup>
	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina: enalapril; <sup>2,3,5,6,8</sup> ramipril <sup>2,3,5,8</sup>
	Antagonistas dos recetores da angiotensina II: candesartan; <sup>3,10</sup> irbesartan; losartan; <sup>2,3,5,10</sup> olmesartan; <sup>3,5,10</sup> valsartan <sup>2,3,5,8,10</sup>
	Antagonistas dos canais do cálcio: amlodipina; <sup>2,3,5,8</sup> diltiazem; <sup>2-6,8</sup> nifedipina <sup>2,3,5,8</sup>
ANTIARRÍTMICOS	<b>Amiodarona</b> ; <sup>1-8,10</sup> quinidina <sup>2-8</sup>
ANTIAGREGANTES PLAQUETARES	Clopidogrel; <sup>2,3,5,8</sup> triflusal <sup>3,5,8</sup>
ANTIDISLIPIDÉMICOS	Estatinas: <sup>3,5,6,8</sup> atorvastatina; <sup>2,4-6,8</sup> sinvastatina; <sup>2,3,5-8</sup> <b>Fenofibrato</b> <sup>2,5,7,8</sup>
ANTIÁCIDOS E ANTIULCEROSOS	Esomeprazol; <sup>3,5,8</sup> pantoprazol <sup>3,5</sup> Ranitidina <sup>3,5,8</sup>
ANTIABIÉTICOS	Sulfonilureias: <sup>4,7</sup> glibenclamida <sup>3,5,6</sup> Metformina <sup>1-3,5,7</sup>
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINE)	Benzidamina*; celecoxib; <sup>2,7,8</sup> cetoprofeno*; <sup>1,2,4-8</sup> diclofenac*; <sup>1,2,4,7,8</sup> etofenamato; <sup>4,7</sup> ibuprofeno; <sup>2,5,7,8</sup> <b>naproxeno</b> ; <sup>2-8,10</sup> <b>piroxicam</b> * <sup>1-5,7,8</sup>
FÁRMACOS USADOS EM AFEÇÕES CUTÂNEAS	Ácido aminolevulínico e aminolevulinato de metilo <sup>1,4-7</sup> Cloro-hexidina <sup>1,4</sup> Compostos de alcatrão <sup>1,2,4,6</sup> Psoralenos <sup>1,4,5,7</sup> Retinoides* <sup>1,3-8</sup>
ANTINEOPLÁSICOS	Antimetabolitos: capecitabina; <sup>2,3,5,8,10</sup> fluorouracilo*; <sup>2-8</sup> <b>metotrexato</b> <sup>5,7</sup>
	Alquilantes: dacarbazina; <sup>2,3,5,7,8</sup> hidroxicarbamida <sup>2,3,5,8</sup>
	Antimicrotúbulos: docetaxel; <sup>5,7</sup> paclitaxel; <sup>2,3,5-8</sup> vinblastina <sup>3,5,8,10</sup>
	Inibidores das tirosinacinas: crizotinib; <sup>3,5</sup> <b>dabrafenib</b> ; <sup>5,10</sup> erlotinib; <sup>3,5,6</sup> imatinib; <sup>3,5,7,8</sup> <b>vandetanib</b> ; <sup>3,5-8,10</sup> <b>vemurafenib</b> <sup>1-8,10</sup>
	Antiandrogénios: bicalutamida; <sup>3,5,8</sup> flutamida <sup>3,5,7,8</sup>
FÁRMACOS DIVERSOS	Carbamazepina <sup>3,5</sup> Contraceptivos hormonais: <sup>6,8</sup> etinilestradiol <sup>3,5</sup> Difenidramina <sup>3,5</sup> <b>Pirfenidona</b> <sup>3-5,7,8</sup>
OUTROS	Hipericão <sup>1,4,5,7</sup>

## Avaliação

Perante a suspeita de uma reação de fotossensibilidade, é importante obter uma história detalhada, de modo a identificar a relação entre o aparecimento dos sintomas e a exposição solar, duração dos sinais e sintomas,<sup>4</sup> prestando particular atenção à história terapêutica,<sup>3,4,7,9</sup> especialmente à relação temporal entre o surgimento da erupção e o início de algum novo medicamento,<sup>3,5</sup> questionando especificamente acerca da utilização de potenciais fotossensibilizantes;<sup>5</sup> neste sentido, é importante conhecer os

principais grupos de fármacos implicados neste tipo de reações.<sup>3</sup> Perante casos indeterminados, em que não se consiga estabelecer uma relação clara entre o início dos sintomas e a toma de um medicamento, poderá ser necessária a realização de testes especializados,<sup>1,3,5</sup> bem como quando seja importante distinguir entre reações fototóxicas e fotoalérgicas.<sup>2,4</sup> Isto requer a realização de fototestes, quando se suspeita de reações de fototoxicidade, e testes fotoepicutâneos (*fotopatch*), que avaliam a ocorrência de reações fotoalérgicas.<sup>2,4-6,9</sup>

# Fotossensibilidade induzida por medicamentos

DATA 2024-07-15 | AUTOR Ana Paula Mendes, *Diretora técnica do CIM*

## Tratamento

A abordagem à fotossensibilidade induzida por fármacos inclui a identificação e evicção do agente causal,<sup>6</sup> o tratamento sintomático e a implementação de medidas preventivas.<sup>2,4,6</sup>

Na presença de uma reação de fotossensibilidade, o fármaco implicado deve ser descontinuado sempre que possível,<sup>1,4,5,7</sup> o que geralmente conduz a remissão em pouco tempo. Contudo, em alguns casos, a fotossensibilidade pode persistir por vários meses, apesar da interrupção do fármaco.<sup>3</sup>

Nas reações **fitotóxicas**, e caso a medicação seja indispensável para o doente, os efeitos podem ser minimizados ou prevenidos pela redução da dose do fármaco,<sup>4,5</sup> ou da radiação UV a que se expõe.<sup>5</sup> Estas reações são geralmente autolimitadas, com melhoria após descontinuação da medicação e evicção da exposição solar.<sup>4</sup> A maioria dos casos pode ser tratada como uma queimadura solar<sup>1</sup> (ver *e-Publicação Queimaduras menores*). O tratamento sintomático com compressas frias,<sup>1,6</sup> emolientes<sup>1,7</sup> e analgésicos orais é geralmente suficiente. Os anestésicos tópicos devem ser evitados devido à possibilidade de dermatite de contacto alérgica.<sup>1</sup> Os corticosteroides tópicos podem ser uma opção.<sup>3,5,6</sup> Em casos de hiperpigmentação pós-inflamatória devida a fototoxicidade, podem ser utilizados a hidroquinona, retinoides tópicos, entre outras abordagens.<sup>4</sup>

As reações **fotoalérgicas** não estão, geralmente, relacionadas com a dose, pelo que muitas é necessária a descontinuação permanente do fármaco e a conversão para uma alternativa terapêutica. A erupção resolve-se após a interrupção do fármaco e evicção da exposição solar.<sup>4</sup> O seu tratamento é semelhante ao da dermatite de contacto alérgica,<sup>1,5</sup> com a aplicação de corticosteroides tópicos nas áreas afetadas,<sup>1-7</sup> de modo a reduzir o prurido e a resposta inflamatória.<sup>1</sup> Em alguns casos, pode ser necessário o tratamento com corticosteroides sistémicos.<sup>1-4,6,7</sup> Os anti-histamínicos também podem ser benéficos.<sup>4,5</sup>

## Prevenção e aconselhamento

A medida preventiva mais eficaz consiste em evitar a utilização do fármaco implicado; contudo, isto nem sempre é possível, caso em que devem ser implementadas medidas de mitigação, como a **evicção à exposição solar**,<sup>1,3,4,7</sup> especialmente durante as horas de maior intensidade,<sup>3</sup> acompanhada pela **aplicação diária de protetor solar**<sup>1-7</sup> que contenha filtros UVA e UVB (largo espetro),<sup>1,3,4,6,7</sup> bem como pelo **uso de roupas protetoras**.<sup>1-3,5,7</sup> (ver *e-Publicação Fotoproteção*) Outra estratégia inclui administrar o fármaco ao final do dia,<sup>3,7</sup> apesar de a sua eficácia estar altamente dependente das propriedades farmacocinéticas do fármaco. Os corticosteroides tópicos podem também ser utilizados quando o fármaco fotossensibilizante não possa ser descontinuado.<sup>3</sup>

Apesar de os dados epidemiológicos serem discrepantes,<sup>5</sup> um crescente número de estudos aponta para uma provável relação entre o uso de fármacos fotossensibilizantes e o **desenvolvimento futuro de neoplasias cutâneas**.<sup>2-5</sup> A relação entre o uso de fármacos fotossensibilizantes e o aumento do risco de cancro cutâneo é provavelmente multifatorial, incluindo fatores como a suscetibilidade à radiação solar, idade, dose cumulativa e/ou duração do tratamento, bem como outros ainda desconhecidos.<sup>5</sup> Tem vindo a surgir alguma evidência relativamente a antibióticos como tetraciclina<sup>2,4,5</sup> e quinolonas, o voriconazol,<sup>4,5,8</sup> diuréticos,<sup>2,4,5</sup> e AINE,<sup>4,5</sup> entre outros.

Assim, é importante identificar quais os fármacos reconhecidamente fotossensibilizantes e aconselhar os doentes relativamente às possíveis reações adversas cutâneas antes do início da terapêutica, alertando para a necessidade de evitar a exposição solar e dos cuidados de proteção solar adequados,<sup>3,6</sup> de modo a prevenir o surgimento destas reações no presente e acautelar os possíveis riscos futuros.

## Referências bibliográficas

1. Elmets CA. Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. UpToDate®, topic last updated: Feb 23, 2023.
2. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, Dika E, Dellambra E, Coniglione F, Bianchi L, Campione E. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. *Pharmaceutics*. 2020 Nov 17;12(11):1104. doi: 10.3390/pharmaceutics12111104.
3. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf*. 2019 Jul;42(7):827-847. doi: 10.1007/s40264-019-00806-5
4. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol*. 2022 Jan-Feb;40(1):57-63. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.014.
5. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):19–29. doi: 10.1111/ddg.14314.

6. Zhang AY. Drug-Induced Photosensitivity. Medscape, Updated: Sep 18, 2020 [accedido a 08-07-2024]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1049648-overview?form=fpf>
7. Gouveia M, Gameiro A, Coutinho I, Gonçalves M. Drug-Induced Photosensitivity. *SPDV*. 2016 Aug 3;74(2):123-35. <https://doi.org/10.29021/spdv.74.2.548>
8. Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity-From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021 Jul 26;14(8):723. doi: 10.3390/ph14080723.
9. Elmets CA. Overview of cutaneous photosensitivity: Photobiology, patient evaluation, and photoprotection. UpToDate®, topic last updated: Nov 22, 2022.
10. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, Joo J, Lim HW, Glassman SJ. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1069-1075. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.061.