



TRATAMENTO DE ONICOMICOSE POR TERAPIA FOTODINÂMICA



Ariane Cristina Bueno da Costa Nunes¹ e Daiani Cristina Savi^{2,A}

¹Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, Brasil.

²Docente do Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, Brasil

RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica que utiliza um aparelho emissor de luz e um agente químico fotossensibilizante (FS) para tratar doenças causadas por microrganismo, como fungos, bactérias e vírus. Diversos estudos vêm sendo realizados e sugerem que a TFD pode ser uma alternativa eficiente no tratamento de onicomicose. Com base nesses dados, realizamos uma revisão da literatura sobre onicomicose e a resposta ao tratamento baseado na TFD. Para isso foi realizado uma busca na literatura utilizando os descritores: onicomicoses, terapia fotodinâmica, LED, laser, azul de metileno ou fotossensibilizante, com o intervalo de tempo de 2014-2024. Os estudos demonstraram a eficiência da TFD no tratamento de onicomicose causadas por diferentes patógenos, sendo essa uma alternativa a utilização de antifúngicos. Entretanto são diversas as fontes de luz e FS avaliados para aplicação da terapêutica. Sendo que, a fonte de luz mais utilizada foi o LED associado ao azul de metileno, os quais demonstraram em todos os artigos selecionados ação antifúngica considerável, diminuindo ou mesmo eliminando o patógeno. Outras fontes de luz utilizadas foram LASER (Amplificação de Luz por Emissão de Radiação), tanto de baixa (LBI) quanto de alta intensidade (LAI), no entanto o LBI não mostrou resultados satisfatório quando comparado ao LAI e ao LED. Assim, a TFD é um método efetivo para o controle e tratamento de onicomicoses, no entanto seu resultado é dependente do grau da patologia, do fotossensibilizante e da fonte de luz utilizada.

Palavras-chaves: onicomicoses, LED, LASER

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a technique that uses a light-emitting device and a photosensitizing chemical agent (PS) to treat diseases caused by microorganisms, such as fungi, bacteria and viruses. Several studies have been carried out and suggest that PDT can be an efficient alternative in the treatment of onychomycosis. Based on these data, the objective of this work was to carry out a review of the literature on onychomycosis and the response to treatment based on PDT. For this purpose, a search was carried out in the literature using the descriptors: onychomycosis, photodynamic therapy, LED, leisure, methylene

^AAutor correspondente: Daiani Cristina Savi- daiani.savi@catolicasc.org.br - ORCID - <https://orcid.org/0000-0003-4794-2823>

blue or photosensitizer, with the time interval of 2014-2024. Studies have demonstrated the efficiency of PDT in the treatment of onychomycosis caused by different pathogens, making this an alternative to the use of antifungals. However, there are several light sources and FS evaluated for the application of therapy. Therefore, the most used light source was LED associated with methylene blue, which demonstrated considerable antifungal action in all selected articles, reducing or even eliminating the pathogen. Other light sources used were LASER (Light Amplification by Radiation Emission), both low (LBI) and high intensity (LAI), however LBI did not show satisfactory results when compared to LAI and LED. Thus, PDT is an effective method for the control and treatment of onychomycosis; however, its results depend on the degree of the pathology, the photosensitizer and the light source used.

Keywords: onychomycosis, LED, LASER.

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas cutâneas são um dos problemas de pele mais frequente no mundo. A unha é um anexo da pele e tem a função de proteção, manipulação de objetos e está relacionada a fatores estéticos, quando acometida por fungos a chamada onicomicose, pode desencadear uma série de fatores, como alteração morfológica na unha deixando-a deformada, com odor fétido, podendo desenvolver traumas emocionais [1].

A onicomicose é um termo usado para caracterizar as infecções fúngicas na lâmina ungueal que são causadas por fungos dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos, sendo seus principais gêneros o *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mentagoptis* e *Tricophyton interdigitale* e *Candida albicans*. Representando as principais causas das onicopatias sua incidência é desconhecida e muitas vezes é associada a uma patologia pré-existente. Embora estimativas proponham que cerca de 50% da população mundial seja afetada por fungos [17], existem grupos específicos populacionais que são os mais acometidos por onicomicoses, sendo eles os portadores de doenças crônicas, diabetes mellitus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), tuberculose, hepatite, imunodeprimidos, gestante. Os sintomas associados a onicomicose são considerados simples e na maioria dos casos indolor, com isso os pacientes tendem a não procurar tratamento no início da infecção, ficando por anos com as unhas contaminadas podendo desenvolver uma infecção mais graves com risco de ser submetido a amputação de membros inferiores (pernas, pés e unhas) principalmente em portadores de diabetes [4].

O tratamento convencional das onicomicoses é baseado na utilização de antifúngicos orais e tópicos, no entanto, muitas vezes esses acabam sendo inefazes e até mesmo inviáveis devido seus efeitos colaterais, podendo por sua vez causar danos hepáticos [25]. Outro fator que dificulta o tratamento de onicomicose são os tratamentos realizados sem a confirmação de exames laboratoriais adequados para a identificação do patógeno específico, resultando em um tratamento demorado, ineficaz e tóxico [23].

Visando a seleção de tratamentos menos tóxicos e rápidos

pesquisas foram desenvolvidas, e dentre elas um com menor efeitos colaterais seria as terapias fotodinâmicas (TFD). A utilização da TFD tem sido difundida em países desenvolvidos, para tratamentos de doenças agudas e crônicas, inclusive para o tratamento de onicomicoses [11].

A TFD é uma reação química ativada por luz e um fotossensibilizante (FS), na presença de oxigênio que gera espécies reativas de oxigênio, oxigênio singlete, sendo essa reação capaz de induzir a inviabilização de células, causando a morte do microrganismo por necrose ou apoptose. Apesar da efetividade da TFD, informações ainda são necessárias para o desenvolvimento de protocolos específicos com a melhor fonte de luz associado ao FS com maior seletividade frente as células e tecidos alvos [24].

Diante da crescente preocupação com a saúde dermatológica e o bem-estar individual, houve a necessidade de pesquisar a fundo para esclarecermos mais sobre as alternativas de tratamento utilizando a TED para o tratamento de onicomicoses, ainda, visto que umas das dificuldades no resultado assertivo é diagnosticar o agente etiológico para intervir com antifúngico específico, buscamos realizar um levantamento sobre os principais agentes causais dessa patologia.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado uma revisão integrativa utilizando artigos científicos anexados em revistas indexadas aos bancos de dados Scielo e PubMed, entre os anos 2014 e 2024, além de dados disponíveis em bases de dados do Ministério da Saúde. A busca foi realizada utilizando os descritores: Onicomicose, terapia fotodinâmica, tratamento para onicomicose, fotossensibilizadores de forma isolada e em conjunto, nos idiomas português e inglês. De 45 artigos, 26 foram selecionados com base na leitura do resumo, 8 artigos experimentais foram utilizados para a revisão da eficiência da TFD na terapêutica de onicomicose, e 14 se adequaram ao tema e fizeram parte desse estudo para a revisão bibliográfica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A onicomicose é uma onicopatia causada por fungos, tendo diferentes espécies associada com essa patologia. Devido à complexidade de espécies associadas, bem como o desenvolvimento da infecção em diferentes regiões das unhas, se torna uma dificuldade no diagnóstico e tratamento correto [8]. Assim, para o melhor entendimento abordaremos em tópicos com todos os detalhes e informações convenientes desse trabalho.

Principais agentes causais das onicomicoses

São diversas as formas clínicas de onicomicoses e agentes etiológicos, os quais incluem os fungos dermatófitos, leveduras e fungos não dermatófitos [14].

Os fungos dermatófitos são um grupo de fungos que podem infectar seres humanos e outros animais, sendo seu local de acometimento lugares queratinizados como a pele, unhas e cabelos [4]. Os principais dermatófitos associados as onicomicoses pertencem aos gêneros *Trichophyton* e *Epidermophyton*, raramente *Microsporum*. Dentre os dermatófitos, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *T interdigitalis*, são os mais frequentemente isolados, *Epidermophyton floccosum* é encontrado com menor frequência. Esporadicamente têm sido isolados outros dermatófitos, como: *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton verrucosum* (Krosravi, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* e *Microsporum nanum* [16].

Após os dermatófitos, leveduras do gênero *Candida* são os principais patógenos causadores de onicomicoses, seguido dos fungos filamentosos não dermatófitos do gênero *Scopulariopsis*, *Scytalidium* e *Onychocola* [18, 24].

Quando analisado a epidemiologia das onicomicoses, os dermatófitos são as principais causas (80 a 90%), seguidos pelas leveduras (5 a 17%) e por fim fungos filamentosos não dermatófitos (2 a 12%) [13].

De acordo com as recomendações da nomenclatura das infecções fúngicas proposta pela “Internacional Sociedade de Micologia Humana e Animal”, o termo onicomicose quando infectado por fungos dermatófitos deve ser substituído por tinea unguium, quando não dermatófitos ou oportunista, inclusive cândida, será denominado oníquias ou candidose ungueal. Sendo assim com as diversas formas de acometimento e características clínicas, encontra-se uma dificuldade em realizar o diagnóstico correto e por consequência o tratamento de onicomicose devido suas semelhanças tem se mostrado pouco satisfatório [7].

Visando a necessidade em obtermos resultados satisfatórios frente a onicomicose e com menos efeitos colaterais, pesquisamos a fundo sobre a terapia fotodinâmica, a qual é colocada como um método alternativo para tratamento dela.

Mecanismos de ação e eficiência da Terapia Fotodinâmica no tratamento de onicomicose

A Terapia Fotodinâmica (TFD) parte do princípio de que a interação de luz de comprimento de onda adequado com um composto não-tóxico, fotossensibilizante (FS) e oxigênio, resulta em espécies reativas capazes de induzir a inviabilização de células, que causa a morte dos microrganismos. Esse fenômeno

acontece devido a reação envolvida primariamente pela exposição eletrônica da luz sobre o FS, seguida de dois mecanismos principais de reação, a transferência de elétron entre o fotossensibilizador no estado triplete excitado e componentes do sistema, gerando íons-radicais que tendem a reagir com o oxigênio no estado fundamental, resultando em produtos oxidados [14].

A TFD apresenta aplicações em diversas áreas da saúde, a grande maioria das patologias está relacionada a bactérias, fungos e vírus, com diversas aplicações e inúmeras vantagens, dentre elas o custo, a ausência de efeitos colaterais e a impossibilidade de resistência adquirida por microrganismo. No mercado mundial e brasileiro já existem diversas empresas que produzem equipamentos de laser em baixa potência e LED, com custos acessíveis, além de fotossensibilizadores apropriados e indicados para tal [12].

Para que a TFD seja efetiva, é imprescindível que a fonte de luz interaja com o fotossensibilizante (FS), assim, a escolha da fonte de luz depende do FS que será utilizado, e vice-versa. Existem inúmeros agentes FS descritos na literatura para este fim, sendo o mais estudado o azul de metileno (AM). Por este motivo, a luz mais utilizada para interagir com este FS é a luz vermelha visível, que pode ser emitida pelo Amplificação de luz por emissão estimulada de radiação (LASER) de baixa intensidade (LBI), ou também por diodos emissores de luz (LED) ambos na frequência de 630nm a 880nm [4, 3]. Além do AM, outros FS como ácido aminolevulínico (ALA) e metilaminolevulinato (MAL), permitiram um grande avanço na popularidade da TFD na dermatologia, uma vez que tanto ALA quanto MAL tópicos não induzem a fotossensibilidade generalizada prolongada. Porém os corantes fenotiazínicos são os mais comumente utilizados para tratamento de onicomicoses, FS dessa classe apresentam fototoxicidade tanto ao núcleo quando às membranas celulares. O mais conhecido deles é o AM [1].

Apesar de frequentemente confundidos, o LASER tem a fontes de luz diferente do LED. Os lasers possuem características específicas, como monocromaticidade (fótons com o mesmo comprimento de onda), colimação (fótons emitidos na mesma direção) e coerência (fótons emitidos em sincronismo no tempo e espaço). Já os LED aplicados nessa terapêutica são considerados policromático, o seu comprimento de onda é caracterizado por uma faixa estreita, em várias direções. Embora diferentes, ambas as fontes de luz, tanto LASER vermelho, quanto LED vermelho, na potência específica podem ser aplicados na TFD [10].

Estudos clínicos multicêntricos controlados e randomizados vem sendo testados e alguns já aprovados com a utilização da TFD para o tratamento de diversas patologias, entre elas as de condições oncológicas, cutâneas, dermatites, dermatomicoses, úlceras em pés diabéticos, carcinoma basocelular superficial, tíneas, onicopatias inclusive em onicomicose [3].

Sendo assim, o presente estudo revisou artigos clínicos que avaliaram a efetividade da TFD no tratamento de onicomicoses, e os dados estão sumarizados na Tabela 01. Entre as variáveis abordadas nos estudos estão: patógenos, fonte de luz e fotossensibilizante frente ao patógeno específico. Interessantemente todos os artigos avaliaram a efetividade da

PDT em onicomicoses em unhas do pé, o que se deve muito provavelmente por esse ser o sítio anatômico mais frequente para essa patologia.

Ao avaliar os resultados dos artigos sumarizados na Tabela 01 observamos que diversos estudos avaliaram diferentes formas de tratamento utilizando a TFD. Entre o FS mais utilizado está o azul de metileno, o qual foi utilizado em 7 dos 8 estudos ([7, 11, 4, 2]), e que os pacientes tratados, independente da fonte de luz, apresentaram melhora clínica que variou de cura total a 80% de redução dos sintomas. Entre os outros FS utilizados destacamos metilaminolevulinato (Gilaberte et al; 2016; Alberd, Gomez; 2020) e cloridrato de aminolevulinato de metila (Oliveira et al; 2015). Alberd, Gomez (2020) comparou o impacto do FS na ação da TFD, o autor demonstrou que apesar de ambos os FS atuarem como um marcador biológico, todos pacientes que foram tratados com azul de metileno obtiveram cura, já os pacientes tratados com metilaminolevulinato, 80% tiveram cura e 20% apresentaram somente melhora clínica. Já Gilaberte et al. (2016) não obtiveram resultados tão satisfatórios com a utilização do metilaminolevulinato como FS. Os autores descreveram redução em 75% dos sintomas em somente 54% dos pacientes. Apesar da efetividade reduzida, ainda o TFD utilizando metilaminolevulinato + LED, foi melhor do que o tratamento somente com a fonte de luz, onde a redução acima de 75% dos sintomas foi observada em somente 19% dos pacientes tratados. Oliveira et al. (2015) avaliou a eficiência do cloridrato de aminolevulinato de metila 16% como uma alternativa ao azul de metileno, e o autor destacou que 100% dos pacientes foram curados, e não houve remissão mesmo após 1 ano do tratamento. Neste sentido, destacamos que a TFD é uma alternativa ao tratamento clássico de onicomicoses, entretanto a efetividade da mesma é influenciada por diferentes fatores, entre eles a escolha do FS.

Outro fator importante na TFD é a escolha da fonte de luz, dentre as mais utilizadas destacamos o LED, LBI e LAI, os quais foram utilizados em 6, 1 e 2 estudos, respectivamente (Tabela 01). O princípio do LED é emissão de fótons que interagem com o marcador biológico resultando em oxigênio singlete causando danos as células fúngicas [10]. A grande maioria dos estudos comprovou a eficiência da ação do LED na TFP na remissão dos sintomas [3]. Como esperado o LED utilizado no tratamento de onicomicose apresenta atividade reduzida (diminuição dos sintomas em somente 19% dos pacientes tratados) quando comparado com a utilização dele na TFD juntamente com o FS metilaminolevulinato em que a redução dos sintomas em 75% ocorreu em 54% dos pacientes tratados [12]. Em consonância com esses dados, Souza et al., (2014) compararam a eficiência do tratamento com TFD (LED + azul de metileno) com o tratamento utilizando somente LED e mais o antifúngico fluconazol. Os autores relataram 90% de cura com o tratamento com TFD, e que somente 45% dos pacientes que receberam o tratamento com apenas a fonte de luz e antifúngico tiveram cura, entretanto apresentaram efeitos colaterais do uso do fluconazol.

Dados diferentes foram relatados para o laser de alta intensidade (LASER ND YAG), o qual acarretou em cura de 80% dos pacientes tratados e melhora clínica em 20%, mesmo sem a utilização de um FS [11]. Isso provavelmente se deve a diferença no mecanismo de ação dessa fonte de luz em comparação com o LED, o qual por apresentar uma penetração maior no tecido e elevação da temperatura do local tratado resulta na eliminação do patógeno mesmo sem um FS [2].

Tabela 01. Estudos avaliativos da efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de onicomicoses

Fungo	Tratamento	Resultados	Referência
Não mencionado	TFD Azul de metileno 0,1% + LBI	Estudo clínico observacional em que 11 pacientes, portadores de diabetes tipo 2, foram submetidos a TFD por 5 sessões com intervalo de 7 dias. Para aplicação da terapêutica foi realizado, desbastes das lâminas ungueais, aplicado azul de metileno 0,1%, ocluído com papel alumínio por cinco minutos e aplicado LBI emissão de luz vermelha e infravermelho, nos comprimentos de onda de 808nm, na potência de 12j/cm ponto a ponto. Após seis meses da última aplicação os pacientes foram reavaliados. RESULTADO: os resultados foram feitos de forma descritivas: 3 lâminas apresentaram cura, 11 lâminas apresentaram melhora clínica em 80% da porção da lâmina e 6 lâminas não apresentaram melhora clínica. Concluíram que 65% dos casos estudados os resultados foram satisfatórios e que a PDT vem se mostrando promissora frente aos tratamentos de onicomicose.	[7]

<p><i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i></p>	<p>TFD Azul de metileno 2% + LED ou Metilaminolevuli na + LED</p>	<p>Teste clínico comparativo, da TFD com azul de metileno e metilaminolevulinato em 20 pacientes com onicomicose leve ou moderada, divididos em dois grupos. Ambos os grupos realizaram um pré-tratamento por 7 dias com ureia 40%, e foram submetidos a TFD com a luz LED de 635nm, 37 j/l, a 10 cm, por 10 minutos, o protocolo foi realizado por 9 vezes, com intervalo de duas semanas. Grupo 1: 10 pacientes tratados com azul de metileno, que ao aplicar na lâmina deixou agir por 3 minutos e na sequência realizado a TFD. Grupo 2: 10 pacientes, tratados com metilaminolevulinato, foi aplicado na lâmina e deixado agir por 3 horas, ocluído com plástico filme e em seguida aplicado a TFD. RESULTADO: Os resultados foram comparados através de fotografias e testes laboratoriais no término das sessões. Ambos os grupos foram acompanhados por 40 semanas. Grupo 1: 10 pacientes apresentaram cura. Grupo 2: 8 pacientes receberam cura completa e 2 com melhoras clínicas. Concluíram que ambos FS são métodos seguros e eficaz com 80% de cura, no entanto o tratamento utilizando azul de metileno apresentou 100% de efetividade.</p>	<p>[11]</p>
<p><i>T. rubrum</i> <i>E. floccosum</i></p>	<p>Laser Co2 + TFD cloridrato de aminolevulinato de metila 16% + LED</p>	<p>Teste clínico realizado em 7 pacientes com onicomicose a mais de dez anos, os pacientes foram submetidos ao exame laboratorial e clínico confirmando a onicomicose. O protocolo aplicado foi com laser Co2 de 10.600nm, a sobreposição 1.600j de energia e 0,6mm de densidade na área afetada ponto a ponto, posteriormente foi aplicado cloridrato de aminolevulinato de metila 16% e ocluído com material opaco por 2 horas, em seguida aplicado LED de 635nm, 37 j/l, por 15 minutos, foram realizadas duas sessões com intervalo de 60 dias. RESULTADO: Os pacientes foram acompanhados por um ano, o resultado foi comparado com exames laboratoriais e fotografias que foram realizados no pré, durante e pós-tratamento. Todos os pacientes tiveram cura, concluindo que o tratamento mostrou 100% eficaz em onicomicose recorrente ou grave.</p>	<p>[3]</p>
<p><i>T. rubrum</i></p>	<p>TFD Azul de metileno + LED</p>	<p>Estudo clínico controlado com 22 pacientes, visando verificar a eficiência da TFD em onicomicose de grau leve, moderado e grave. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A: 11 pacientes com onicomicose grave <50% da unha ou que tenha atingido a lúnula. Grupo B: 11 pacientes com onicomicose leve e moderada >50% da unha. Ambos os grupos foram submetidos aos desbastes das lâminas e tratados com TFD aplicando azul de metileno 2% na lâmina e posteriormente a irradiação do LED 630nm e 36j, intensidade e 3100mW cm² a cada 15 dias, durante 6 meses. RESULTADO: Foram realizados exames laboratoriais após as sessões e fotografias durante e pós-tratamento para comparações dos resultados. Grupo A: 63% de cura 27% de melhora clínica. Grupo B com 100% de cura. Concluindo que a TFD se mostrou eficaz ao tratamento de onicomicose leve e moderada, com a eliminação do patógeno em todos os pacientes, no entanto em onicomicoses grave causadas por <i>T. rubrum</i>, 27% apresentaram somente melhora clínica e permaneceram com o patógeno.</p>	<p>[4]</p>

<p><i>T. rubrum,</i> <i>T. mentagrophytes,</i> <i>Aspergillus</i> sp, <i>Fusarium</i> sp</p>	<p>Ureia 40% + TFD (metilaminolevulinato + LED) OU ureia 40% + LED</p>	<p>Estudo clínico comparativo entre TFD com MAL mais LED e ureia com LED. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, realizaram exames laboratoriais e registros fotográficos durante 36 semanas. Ambos os grupos realizaram um pré tratamento com ureia 40% e ocluído com plástico filme nas 5 noites que precederam as sessões. Grupo A: 18 pacientes submetidos irradiação de LED de 635nm, 37 j/l, por 15 minutos e ocluído com papel alumínio por 24 horas, Grupo B: 22 pacientes com TFD com metil aminolevulinato, aplicado e ocluído com papel alumínio por 3 horas e irradiado luz com o mesmo LED que o grupo A. Os tratamentos dos grupos A e B foram realizados durante 3 semanas a cada sete dias e reavaliados nas 12, 24, 36 semanas. RESULTADOS: Grupo A: ocorreu redução 75% dos sintomas em 19% dos pacientes. Grupo B: Redução de 75% dos sintomas em 54% dos pacientes</p>	<p>[12]</p>
<p><i>T. rubrum,</i> <i>T. interdigitale</i></p>	<p>Ureia 40% + TFD com azul de metileno 2% + LBI OU LASER ND YAG + TFD com azul de metileno 2% + LBI</p>	<p>Estudo clínico. Comparativo para avaliar a ação da ureia mais TFD ou LASER ND YAG mais TFD. Os pacientes foram divididos em dois grupos e submetidos a testes laboratoriais e fotografias durante o estudo. GRUPO I: 10 pacientes, pré tratadas com ureia 40%, durante a noite e ocluído por 12 horas durante 5 dias que antecede as sessões e depois aplicado a TFD. GRUPO II: 10 pacientes pré tratadas com 9 sessões de laser ND YAG emitindo 17mj por pixel ponto a ponto, seguida de TFD. Ambos os grupos foram submetidos a TFD com azul de metileno 2% e ocluído por 3 minutos, irradiado LED de 635nm, 37 j/l, por 10 minutos e repetido por 9 vezes a cada 15 dias e reavaliados em 40 semanas. RESULTADO: ambos os testes foram bem tolerados e adequados para a TFD, demonstrando 40% de cura e 60% de melhora clínica. O grupo A, apresentando seu resultado próximo das 40 semanas e grupo B com 28 semanas. Concluindo que LASER ND mais TFD mostrou sua efetividade em menor tempo.</p>	<p>[2]</p>
<p><i>T. rubrum,</i> <i>T. mentagrophytes,</i> <i>E. floccosum,</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>, Candida</i> sp, <i>Fusarium</i></p>	<p>Placebo + TFD com azul de metileno 2% + LED OU Fluconazol 300mg + LED</p>	<p>Estudo comparativo para avaliar o efeito da TFD em combinação com o antifúngico fluconazol. 80 pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A: 40 pacientes que tomaram placebo e TFD com AM. GRUPO B: 40 pacientes medicados com fluconazol e LED. Foi realizado desbastes das lâminas, e a TFD foi realizada com aplicação do FS por 3 minutos, irradiada luz LED de 635nm, 18j/cm² em toda parte contaminada. As sessões foram realizadas a cada 7 dias, durante 24 semanas. Os pacientes foram acompanhados no período de 6 meses e reavaliados em 12 meses. RESULTADO: grupo A: taxa de cura de 90%, já o grupo B: 45% de cura, e os pacientes apresentaram efeitos colaterais. Concluindo que a TFD é eficaz e segura, e o fluconazol não se mostrou efetivo em seis meses de tratamento e após período de reavaliação.</p>	<p>[24]</p>

Dermatófitos	Ureia 40% + TFD azul de metileno 2% + LED OU Ureia 40% + LASER ND YAG	Estudo clínico comparativa para ver a ação da TFD e LASER ND YAG. Os pacientes foram divididos em dois grupos, em que ambos receberam pacientes, realizam pré tratamento por 7 dia com ureia 40%, e submetidos a exames laboratoriais antes e depois do tratamento. Grupo 1: 20 pacientes tratados com TFD com azul de metileno 2%, aplicado nas lâminas por 3 minutos e irradiado LED na frequência de 670nm, de 200mw, por 5 minutos. Grupo 2: 20 pacientes submetidos a LPI, 10 pulsos a 500-600nm, 10jcm2 por 3 minutos ponto a ponto. As sessões foram realizadas 1 vez a cada 15 dia, por 2 meses. RESULTADO: Grupo1: 70% apresentaram cura e 30% melhora clínica. Grupo 2: 80% cura e 20% melhora clínica. Concluíram que ambos os métodos são eficientes e seguros para o tratamento de onicomicose.	[26]
--------------	--	---	------

Outra consideração importante sobre a TFD utilizando LED foi feita por Souza et al. (2014), que avaliaram a eficiência do tratamento com TFD utilizando como FS azul de metileno e fonte de luz o LED, e demonstraram que apesar dessa terapia agir em todos os pacientes, a cura dependeu do estado da doença, sendo que em pacientes com onicomicose leve a moderada, a cura foi encontrada em 100% dos casos, já em pacientes com a doença grave a cura foi obtida em 63%, os demais 27% obtiveram somente melhora clínica.

Ainda em relação ao laser de baixa frequência na TFD, o artigo de Frigo et al. (2022) demonstra uma baixa eficiência em comparação com LED e LAI, com taxas de cura de em somente 15%, e melhora clínica em 55% e 30 % não tiveram resposta ao tratamento. Esse dado ressalta que apesar de o LBI agir da mesma forma que o LED, os lasers possuem características específicas, como monocromaticidade (fótons com o mesmo comprimento de onda), colimação (fótons emitidos na mesma direção) e coerência, o que pode resultar em menor taxa de cura, ou necessidade de um número maior de seções para o tratamento [10]

CONCLUSÃO

Os agentes causais das infecções fúngicas nas unhas são diversos, e é importante que a terapia a ser escolhida tenha ação frente ao maior número de patógenos possíveis. Nesse sentido foi demonstrado a eficiência da TFD no tratamento contra dermatófitos (*T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. mentagropytes*, *E. floccosum*) não-dermatófitos (*Aspergillus niger*, *Fusarium* sp.) e *Candida* sp. [11, 2, 4]. Entretanto, existem diversas questões a serem avaliadas para a aplicação da TFD, entre elas o grau de infecção, o tempo de acometimento, o aparelho emissor de luz associado ao FS, a quantidade de Jaulas e o número de sessões. Outro fator importante, é o comprometimento do paciente na adesão ao tratamento, respeitando o protocolo sugerido e a não interrupção das sessões, para uma efetividade do tratamento.

REFERÊNCIAS

- [1] Galhardas, C.; Rosado, C.; Lancastre A. Novos avanços no tratamento da onicomicose. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* 77(3):239-24.
- [2] Alberdi, E.; Gómez, C. Urea versus fractional Er:YAG laser pretreatment of methylene blue photodynamic therapy in the treatment of moderate toenail onychomycosis: short- and medium-term effects. *Arch Dermatol Res.* 2023 May;315(4):787-794. doi: 10.1007/s00403-022-02448-7. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316511; PMCID: PMC10085931.
- [3] Oliveira, G.B.; Antonio, J.R.; Antonio, C.R.; Tomé, F.A. The association of fractional CO2 laser 10.600nm and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2015 Jul-Aug;90(4):468-71. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153588. PMID: 26375214; PMCID: PMC4560534.
- [4] Souza, L.W.; Souza, S.V.; Botelho, A.C. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol.* 2014 Jan-Feb;89(1):184-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142197. PMID: 24626676; PMCID: PMC3938382.
- [5] Silva, A.P. Novas estratégias para o diagnóstico de onicomicose e tratamento por terapia fotodinâmica. 2017. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-11092017-151911/>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- [5] Robres, P.; Aspiroz, C.; Rezusta, A.; Gilaberte, Y. Usefulness of Photodynamic Therapy in the Management of Onychomycosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Dec;106(10):795-805. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427737.
- [6] Salas, G.T.; López, G. A., Dorado, F.M.; Ruiz, M.J. Daylight photodynamic therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Oct;106(8):672-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2015.05.002. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26138286.

- [7] Frigo, F.D., Pérez, Júnior, E.F.; Pires, A. da S.; Coutinho, V. L.; Gonçalves, F. G. de A., & Lima, J. A. Laserterapia de baixa intensidade com terapia fotodinâmica no tratamento de onicomicose [Low intensity laser therapy with photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis] [Terapia láser de baja intensidad con terapia fotodinámica en el tratamiento de la onicomicosis]. *Revista Enfermagem UERJ*, 30(1), e64955. <https://doi.org/10.12957/reuerj.2022.6495>
- [8] Xiaoli, C.; Min L.; Wen, L.; Wenai Z.; Weiwei, W. Photodynamic therapy successfully treats refractory onychomycosis caused by *Trichosporon asahii*: a case report, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, Volume 46, 2024, 104045, ISSN 1572-1000, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104045>
- [9] Guimarães, C.D.S. Tratamento da onicomicose com LASER and YAG: resultado em 30 pacientes. *Revista surgical & cosmetic dermatology* vol 6 n.02 pg 155-160.
- [10] Shen, J. J., Jemec, G. B. E., Arendrup, M. C., & Saunte, D. M. L. (2020). Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: A systematic review. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 31, 101774. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101774>
- [11] Alberdi, E.; Gómez, C. Methylene blue vs methyl aminolevulinate photodynamic therapy in the treatment of mild-to-moderate toenail onychomycosis: Short- and medium-term effects. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14280. doi: 10.1111/dth.14280. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32890444.
- [12] Gilaberte, Y.; Robres, M.P.; Frías, M.P.; García, D.I.; Rezusta, A.; Aspiroz, C. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):347-354. doi: 10.1111/jdv.13842. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27515478.
- [13] Conrado, P.C.V.; Sakita, K.M.; Arita, G.S.; Gonçalves, R.S.; Cesar, G.B.; Caetano W.; Hioka, N.; Voidaleski, M.F.; Vicente, V.A.; Svidzinski, T.I.E.; Bonfim, M.P.S.; Kioshima, E.S.; Hypericin-P123-photodynamic therapy in an ex vivo model as an alternative treatment approach for onychomycosis caused by *Fusarium* spp. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Sep;35:102414 doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102414. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186264.
- [14] Braga, S. J, Crepaldi, D.F. Onicomicoses: Identificação dos principais patógenos e manejo clínico. *Rev. Ibero-am. De podol.* [Internet]. 17º de novembro de 2019 [citado 15º de julho de 2024];1(2):81 - 87. Disponível em: <https://www.iajp.com.br/index.php/IAJP/article/view/9>
- [15] Machado, A.E da H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Quím Nova* [Internet]. 2000 Mar;23(2):237-43. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422000000200015>
- [16] Ciurea, C.N.; Kosovski, I.B.; Mare A.D.; Toma, F.; Pinteau, S.I.A.; Man A. *Candida* and Candidiasis-Opportunism Versus Pathogenicity: A Review of the Virulence Traits. *Microorganisms.* 2020 Jun 6;8(6):857. doi: 10.3390/microorganisms8060857. PMID: 32517179; PMCID: PMC7355540.
- [17] Tedila, W.U.; Assefa, A. Candidiasis and opportunistic mycosis in human. *Novel Research in Microbiology Journal* (2019), 3(1): 190-203
- [19] Silva, S.L.; Lima, M.E. Onychomycoses due to fungi of the genus *Candida*: a literature review, society and development 9.8 (2020): Research, Society and Development, v. 9, n.8, e560985771, 2020(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5771>
- [20] Simmons, B.J.; Griffith, R.D.; Falto, A.L.A.; Nouri, K. An update on photodynamic therapies in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jul;29(7):1275-9. doi: 10.1111/jdv.12950. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25589056.
- [21] Peres, N.T. de A.; Maranhão, F.C.A.; Rossi, A.; & Martinez N.M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *Anais Brasileiros de dermatologia*, 85(5), 657-667. <https://doi.org/10.1590/S0365-0596201000050000>
- [22] Eduardo, C.P. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. *Revista da associação paulista de cirurgiões dentistas* 69.3 (2015): 226-235.
- [23] Ma, W.; Si, C.; Kasyanju, Carrero L.M, et al. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(48):e17948. doi:10.1097/MD.00000000000017948
- [24] Figueiredo, S.L.W.; Souza, S.V.; Botelho, A.C. Randomized controlled trial comparing photodynamic therapy based on methylene blue dye and fluconazole for toenail onychomycosis. *Dermatol Ther.* 2014 Jan-Feb;27(1):43-7. doi: 10.1111/dth.12042. Epub 2013 Apr 1. PMID: 24502311.
- [25] Tardivo, J.P.; Wainwright, M.; Baptista, M. Small scale trial of photodynamic treatment of onychomycosis in São Paulo. *J Photochem Photobiol B.* 2015 Sep;150:66-8. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.03.015. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25835504.
- [26] Alberdi, E.; Gómez C. Efficiency of methylene blue-mediated photodynamic therapy vs intense pulsed light in the treatment of onychomycosis in the toenails. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019 Mar;35(2):69-77. doi: 10.1111/phpp.12420. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30168611.