

# EFICÁCIA DA FOTOTERAPIA UV *FREE* NAS ONICOMICOSSES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## *EFFECTIVENESS PHOTOTHERAPY UV FREE IN ONYCHOMYCOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW*

Júlia Maynard de Oliveira<sup>1</sup>, Rachel Trinchão Schneiberg Kalid Ribeiro<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
ORCID - 0000000335231282

2. Fisioterapeuta. Mestre em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Docente na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. ORCID - 0000000205558623

Autor para correspondência: [juliaoliveira17.2@bahiana.edu.br](mailto:juliaoliveira17.2@bahiana.edu.br)

### RESUMO

**Introdução:** A onicomicose é a infecção ungueal mais comum responsável por 50% de casos nas unhas, determinada por diversas espécies de fungos: dermatófitos, não dermatófitos e leveduras. Estudos com fototerapia que utilizaram *LASER* e *LED UV free* resultaram na geração de espécies reativas citotóxicas para células em proliferação, trazendo novas perspectivas de tratamentos duradouros, de menor custo e viáveis para essa infecção. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura sobre a eficácia da fototerapia UV *free* nas onicomicoses. **Métodos:** Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura desenvolvida a partir do *guideline* PRISMA, que utilizou como fonte de pesquisa as bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, PEDro, LILACS e SciELO. Foram incluídos ensaios clínicos sem restrição de ano e idioma e excluídos os que abordaram fototerapia UVA ou UVB. A busca foi realizada através dos descritores *phototherapy*, *onychomycosis*, *clinical trial* e seus sinônimos. A qualidade dos artigos foi avaliada pela Escala de Jadad, a avaliação do risco de viés através da ROB1. Os resultados foram apresentados em forma de fluxograma e tabela. **Resultados:** Revisou-se cinco estudos na íntegra detectando intervenções com fototerapia UV *free* – LED e LASER combinados com terapia fotodinâmica (TFD), nas espécies causadoras de onicomicoses *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* e a levedura *Candida albicans*. O tempo de tratamento entre os protocolos variou de 4 a 36 semanas, nenhum paciente referiu dor ou ardência durante a aplicação da fototerapia UV *free* e quatro dos cinco artigos apresentaram cura completa clínica e microbiológica da infecção. Observou-se maior evidências da atuação do aparelho LED e Laser no *Trichophyton*. **Conclusão:** Concluiu-se que a aplicação da fototerapia UV *Free* associada à TFD possui eficácia contra os fungos causadores da onicomicose, sendo uma alternativa de fácil aplicabilidade, menor custo e nenhum artigo pesquisado apresentou reinfecção no acompanhamento pós tratamento.

**Descritores:** Onicomicoses, Fungos, Fototerapia, Tratamento, Fisioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Onychomycosis is the most common nail infection responsible for 50% of cases in nails, determined by several species of fungi: dermatophytes, non-dermatophytes and yeasts. Studies with phototherapy that used LASER and LED UV free resulted in the generation of cytotoxic reactive species for proliferating cells, bringing new perspectives for long-lasting, cheaper and viable treatments for this infection. **Objective:** To systematically review the literature on the effectiveness of UV free phototherapy in onychomycosis. **Methods:** This was a systematic literature review developed from the PRISMA guideline, which used the following databases as a research source: PubMed, Embase, Scopus, PEDro, LILACS and SciELO. Clinical trials without year and language restrictions were included, and those that addressed UVA or UVB phototherapy were excluded. The search was performed using the descriptors phototherapy, onychomycosis, clinical trial and their synonyms. The quality of the articles was assessed by the Jadad Scale, the risk of bias assessment using ROB1. The results were presented in the form of a flowchart and table. **Results:** Five studies were reviewed in full, detecting interventions with UV free phototherapy – LED and LASER combined with photodynamic therapy (PDT), in the species causing onychomycosis *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* and the yeast *Candida albicans*. The treatment time between the protocols ranged from 4 to 36 weeks, no patient reported pain or burning during the application of UV free phototherapy and four of the five articles presented complete clinical and microbiological cure of the infection. There was greater evidence of the performance of the LED and Laser device in *Trichophyton*. **Conclusion:** It is concluded that the application of UV Free phototherapy associated with PDT is effective against the fungi that cause onychomycosis, being an alternative of easy application, lower cost and no article researched showed reinfection in the post-treatment follow-up.

**Key Words:** Onychomycosis, Fungi, Phototherapy, Treatment, Physiotherapy.

## INTRODUÇÃO

A onicomicose é a infecção nas unhas determinada por diversas espécies de fungos: dermatófitos, não dermatófitos e leveduras<sup>1</sup>. Sua distribuição não é homogênea e é influenciada por diversos fatores como clima, área geográfica e migração. Os agentes causais das onicomicoses dermatofíticas são a levedura *Candida albicans* e os fungos do gênero *Trichophyton* e *Epidermophyton*, e excepcionalmente *Microsporum*<sup>2</sup>.

Os principais fatores que contribuem para sua instalação podem ser categorizados em: gênero, perturbações circulatórias periféricas, resistência diminuída, traumatismo e fatores de manutenção, como profissão, clima, modificações hormonais<sup>3</sup>. A onicomicose é a doença ungueal mais comum observada na prática clínica, responsável por 50% de todos os casos de doenças de unhas<sup>4,5</sup>. Vale ressaltar que ela resulta em consequências físicas e emocionais, pode causar dores locais, parestesias, dificuldades na realização de atividades da vida diária, autoestima, humor e prejudicar as interações sociais<sup>4</sup>. Os sinais

clínicos desta condição incluem descoloração das unhas, hiperqueratose, amarelecimento e onicólise<sup>6</sup>.

Os objetivos da terapia com onicomicose são eliminar o organismo fúngico infectante e restaurar a unha ao seu estado normal à medida que cresce<sup>3-5</sup>. Os tratamentos recentemente aprovados incluem terapia medicamentosa e terapia a laser com equipamentos aprovados apenas para aumentar temporariamente a quantidade de unha transparente. Os tratamentos adicionais que estão sendo investigados incluem iontoforese e terapia fotodinâmica com pequenos estudos abertos relatados até agora<sup>7</sup>. Estratégias preventivas, para ajudar a diminuir as taxas de recorrência e reinfecção, incluem a higienização de calçados e agentes antifúngicos tópicos profiláticos<sup>8</sup>.

Dessa forma, a pesquisa busca apresentar os recursos físicos de fototerapia como uma alternativa de tratamento cuja ação é *in loco*, não necessita de interação sistêmica. Espera-se ainda uma melhor aceitação e resposta do paciente à intervenção, com diminuição ou ausência de recorrências. Assim, o objetivo do estudo foi revisar sistematicamente a literatura sobre a eficácia da fototerapia UV *free* nas onicomicoses.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática com a proposta de localizar, avaliar e sintetizar os dados de estudos científicos sobre os recursos fototerapêuticos UV *free* nas onicomicoses e serão seguidas as orientações do *Guideline Transparent Reporting of System Reviews and Meta-analyses*<sup>9</sup> (PRISMA) 2020.

Foram incluídos ensaios clínicos sem restrição de ano e idioma que utilizaram fototerapia UV *free* em indivíduos acometidos pela onicomicose. Excluíram-se estudos de revisão ou observacionais, bem como aqueles que utilizaram a associação da radiação ultravioleta à fototerapia/terapia fotodinâmica, e que não descreveram de forma completa o desenho de estudo e os parâmetros aplicados.

O estudo foi realizado no período de janeiro à agosto de 2021 a partir das bases de dados *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Excerpta Medica DataBASE* (EMBASE) e Google Acadêmico, a busca ativa foi realizada a partir da análise das referências. A estratégia foi elaborada com a junção dos descritores em *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a qual determinou as palavras-chave e termos relevantes para a pesquisa.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR*, de acordo com a base de dados pesquisada. A estratégia de busca foi formada pelos descritores: *Onychomycosis, Nail Fungus, Fungus, Nail, Phototherapy, Phototherapies, Therapy, Photoradiation, Photoradiation Therapies, Light Therapy, Light Therapies, Therapies, Light, Therapy, Light, Photobiomodulation, Low-Level Light Therapy, Light Therapies, Low-Level, Light Therapy, Low-Level, Low Level Light Therapy, Low-Level Light Therapies, Therapies, Low-Level Light, Therapy, Low-Level Light, Laser, Photobiomodulation Therapy, Photobiomodulation Therapies, Therapies, Photobiomodulation, Therapy Photobiomodulation, Randomized Controlled Trials as Topic, Clinical Trials, Randomized, Trials, Randomized Clinical, Controlled Clinical Trials, Randomized*. Utilizou-se os mesmos descritores com seus equivalentes em português e inglês.

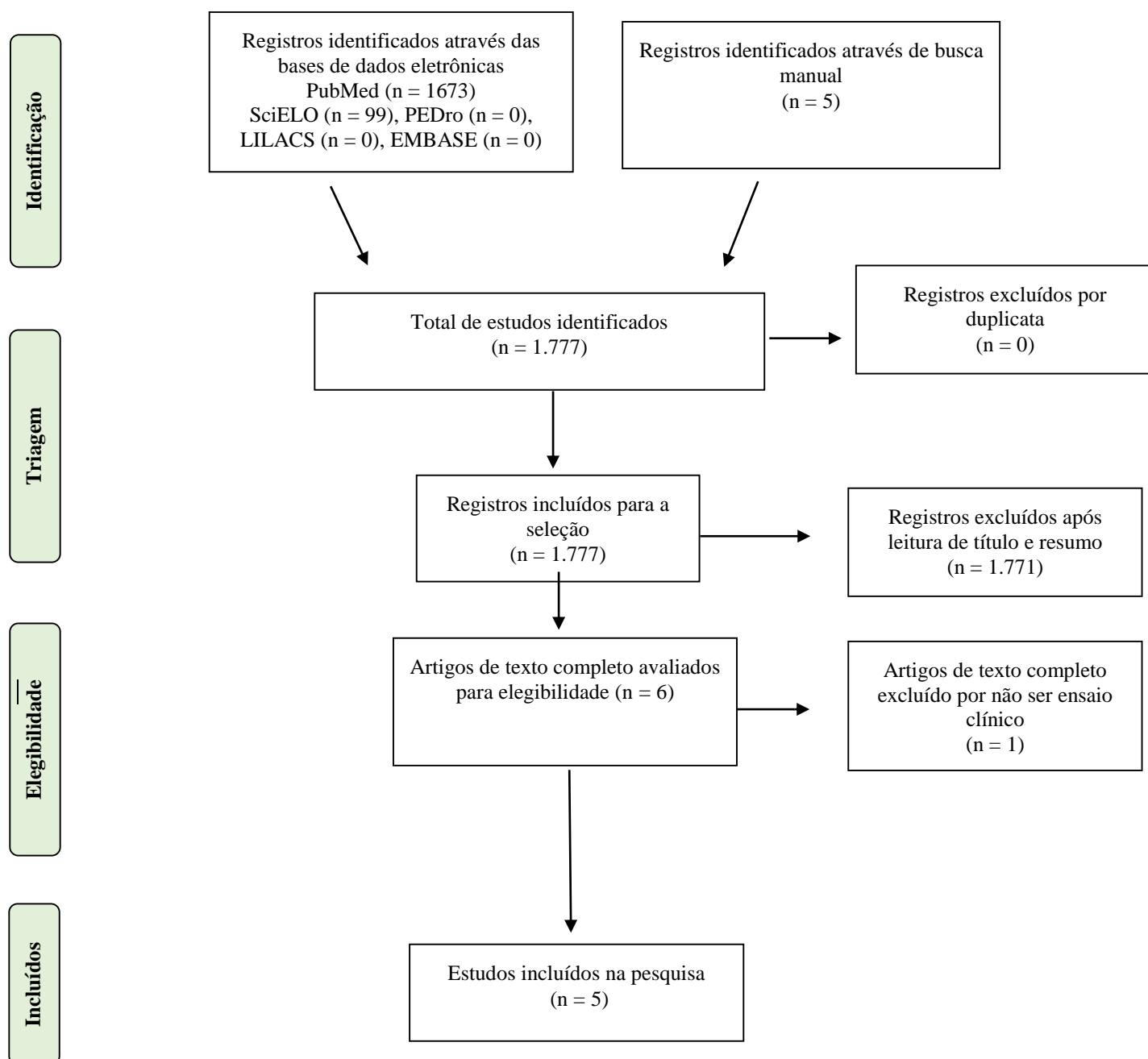
Houve dois revisores independentes, e caso necessário haveria um terceiro. No primeiro momento da busca os artigos foram selecionados através da leitura do título e resumo, e no segundo momento do artigo na íntegra. Os dados foram extraídos e posteriormente tabulados com a identificação do artigo (autor e ano), metodologia e resultados.

Foi avaliada de forma independente a qualidade metodológica dos estudos através da escala de Jadad<sup>10</sup> (1996) e o risco de viés avaliado através da Cochrane Risk of Bias Tool<sup>11</sup>. Os itens avaliados foram: autor/ano de publicação, desfecho, condutas utilizadas, parâmetros, número de sessões, tempo de tratamento e resultados. As etapas para seleção dos artigos foram demonstradas através do **fluxograma 1** e resultados apresentados nas **tabelas 1 e 2**.

## **RESULTADOS**

Obtiveram-se na literatura 1.777 artigos e após a exclusão de 1.772, foram incluídos nesta revisão 5 artigos de ensaios clínicos. O processo de seleção dos artigos está expresso no **fluxograma 1**.

**Fluxograma 1** - Processo de seleção dos artigos de fototerapia UV *free* nas onicomicoses



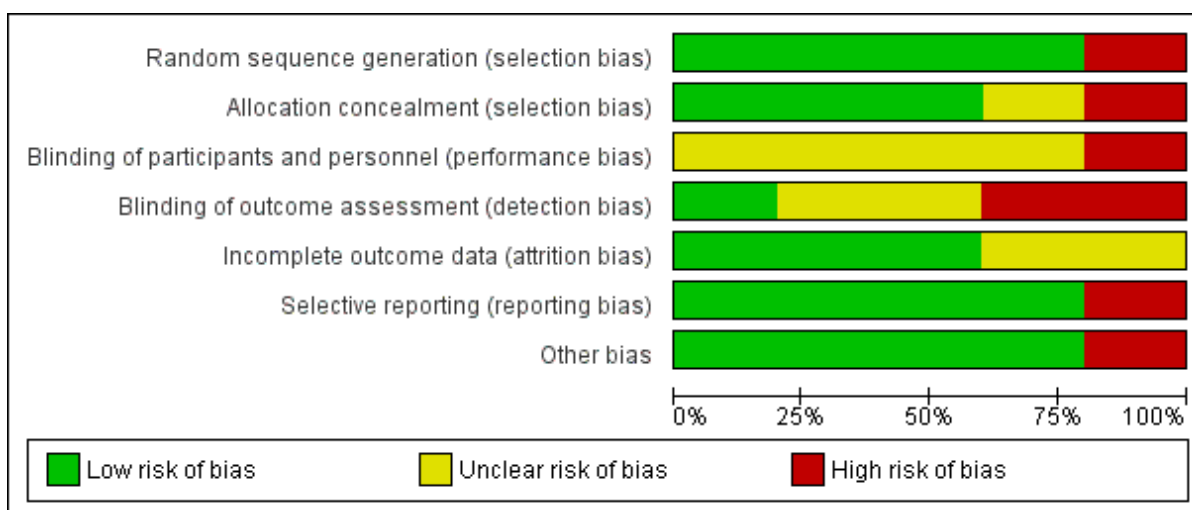
A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da escala de Jadad<sup>10</sup> que consiste em uma lista de cinco perguntas que avaliam três aspectos dos ensaios clínicos: randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento, resultando em um escore que varia entre 0 e 5. Estudos com escore  $\geq 3$  são considerados baixo risco de viés, enquanto um total  $< 3$  é considerado alto risco de viés<sup>10</sup>. Nessa revisão, o menor escore encontrado foi 1 e o maior escore foi 4, como demonstrado no **quadro 1**.

**Quadro 1:** Qualidade metodológica dos artigos que avaliaram os efeitos da fototerapia UV *free* nas onicomicoses com base na Escala de Qualidade de Jadad.

Autor/ Ano	Revista	Escore Jadad
Souza et al., 2013	Dermatologic Therapy	4
Gilaberte et al., 2016	European Academy of Dermatology and Venereology	4
Morgado et al., 2017	Journal of Photochemistry & Photobiology	1
Alberdi; Gómez, 2018	Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine	3
Alberdi; Gómez, 2020	Dermatologic Therapy	4

O risco de viés dos estudos foi avaliado através da escala Cochrane Risk of Bias Tool<sup>11</sup> que contém uma listagem de sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses. Resulta em três categorias de classificação: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto<sup>11</sup> que estão apresentadas nos **gráficos 1 e 2**.

**Gráfico 1:** Avaliação do risco de viés revisão dos artigos que avaliaram os efeitos da fototerapia UV *free* nas onicomicoses apresentado como porcentagem entre todos os estudos incluídos.



**Gráfico 2:** Sumário de risco de viés dos artigos que avaliaram os efeitos da fototerapia UV *free* nas onicomicoses, apresentado como porcentagem entre todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ALBERDI; GÓMEZ, 2018	+	+	?	-	?	+	+
ALBERDI; GÓMEZ, 2020	+	+	?	?	?	+	+
GILABERTE ET AL., 2016	+	+	?	+	+	+	+
MORGADO ET AL., 2017	-	-	-	-	+	-	-
SOUZA ET AL., 2013	+	?	?	?	+	+	+

A **tabela 1** descreve as características dos estudos incluídos na pesquisa. Estes foram publicadas entre 2013 e 2018 nos idiomas inglês e espanhol. Dentre os estudos, dois são brasileiros e três são espanhóis. Os recursos de fototerapia UV *free* utilizados com efeito antifúngico sobre a onicomicose foram o LED (n = 4) e o LASER (n = 1), dos quais 5 artigos realizaram terapia fotodinâmica (PDT). As amostras das pesquisas coletadas totalizaram 200 pacientes com diagnóstico clínico e micológico de onicomicoses, de acordo com os critérios de elegibilidade dos autores dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

As espécies fúngicas causadoras de onicomicoses mais citadas nos estudos foram *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida albicans*, *Fusarium*, *Aspergillus sydowii*, *Scopulariopsis brevicaulis*, entre outras. A **tabela 2** apresenta os resultados e desfechos dos artigos selecionados, bem como a comparações entre os grupos intervenção e controle, com exceção do artigo 03 que não apresentou grupo controle em sua metodologia.

**Tabela 1** – Artigos incluídos que utilizam fototerapia UV *free* para tratamento das onicomicoses, janeiro à 24 de agosto de 2021

Autor/ Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	População	Intervenção
Souza et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, paralelo, estratificado, controlado por placebo, cego, experimental longitudinal.	Avaliar a eficácia do MBLED/PDT em comparação com o fluconazol em pacientes com onicomicose de unha.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● N = 80 (idade 18 a 85 anos)</li> <li>Grupo A (n = 40) e grupo B (n = 40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo A (MBLED/PDT): Cápsula placebo, 24 semanas, 1x por semana + PDT 6 meses de 15 em 15 dias (2% MB, descanso 3', LED (630nm, 18J/cm) com intensidade de luz 3100mW/cm<sup>2</sup> e intensidade óptica de 100mW/cm<sup>2</sup>).</li> <li>● Grupo B (Fluconazol): 300mg de Fluconazol oral semanal, por 24 semanas + PDT placebo (hematoxilin diluído 1:10).</li> <li>* A cura clínica foi definida como a substituição completa do micótico ungueal.</li> </ul>
Gilaberte et al., 2016	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, cego.	Investigar a eficácia e segurança do MAL/PDT no tratamento da onicomicose, conforme determinado pelas taxas de cura clínica e microbiológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● N = 40 (idade &gt; 18 anos)</li> <li>Grupo A (n = 22) e grupo B (n = 18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo A (MAL/PDT): 3 semanas, 1x por semana MAL/PDT (Metvic® - Galderma, La Defense Cedex, France, 3h sob oclusão e irradiação com Aktilite® - PhotoCure ASA, Noruega 635nm, 37 J/cm<sup>2</sup>).</li> <li>● Grupo B (pPDT): Três sessões semanais de PDT placebo (apenas irradiação).</li> <li>* Em ambos os grupos, as lâminas ungueais foram amolecidas com 40% de ureia (pomada) antes das sessões de PDT.</li> </ul>
Morgado et al., 2017	Ensaio clínico aberto com amostra de conveniência.	Avaliar a eficácia, bem como a segurança da PDT mediada por AICIPc-NE em um ensaio clínico de Prova de Conceito.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● N = 20 (idade &gt; 18 anos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo A: 24 semanas, 1x a cada quinzena, 65µM de AICIPc na face dorsal da unha infectada durante 15' + LED (Green Powertech Solutions Limited, Brasil, 660nm, 100W, 480Hz).</li> <li>* Creme à base de ureia 40%, 1 semana antes da primeira sessão com PDT.</li> </ul>



Alberdi; Gómez, 2018	Ensaio randomizado.	clínico	Avaliar e comparar a eficácia de um PDT mediado por azul de metileno (MB) e um sistema IPL em tratamento de onicomicose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 40 (idade &gt; 18 anos)</li> <li>Grupo A (n = 20) e grupo B (n = 20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo A (PDT): 16 semanas, 8 sessões a cada 1 – 2 semanas. MB (2%) aplicado na unha e perímetro por 3' + laser de diodo (670 nm, 200 mW) por 5 min.</li> <li>• Grupo B (IPL): 16 semanas, 8 sessões a cada 1 – 2 semanas. IPL (módulo Dye-VL-F ponta, Alma Lasers; 10 pulsos em 500-600nm, fluência de 10J / cm<sup>2</sup>, duração do pulso de 3ms, ponto irradiado área de 1 cm<sup>2</sup>, taxa de repetição de pulso 1 Hz) no perímetro infectado.</li> </ul>
Alberdi; Gómez, 2020	Ensaio randomizado.	clínico	Avaliar a eficácia da PDT no tratamento de onicomicose leve a moderada e comparar o azul de metileno (MB) e o metil aminolevulinato (MAL) como PSs em termos de cura clínica e micológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 20</li> <li>Grupo A (n = 10) e grupo B (n = 10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo A (MB / PDT): 18 semanas, protocolo aplicado 9x a cada 2 semanas, sessão de TFD, o MB (2%) foi aplicado na unha e área adjacente por 3'.</li> <li>• Grupo 2 (MAL / PDT): 18 semanas, protocolo aplicado 9x a cada 2 semanas, sessão de PDT, MAL (Metvix) aplicado na lâmina ungueal sob oclusão e protegido da luz por 3 horas.</li> <li>* Em ambos os grupos, após o período de incubação, a irradiação foi realizada com uma lâmpada LED (635 nm, 37 J / cm<sup>2</sup>) com 10 cm da pele por 10.</li> </ul>

**Legenda:** **LED:** *Light Emitting Diode* (Diodo Emissor de Luz); **MBLED/PDT:** MB diodo de emissão de luz/terapia fotodinâmica; **MAL/PDT:** metil aminolevulinato/terapia fotodinâmica; **AICIPc-NE:** Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions; **IPL:** Intense Pulsed Light; **ROS:** Espécies Reativas de Oxigênio; **nm:** nanômetro; **J:** Joule; **cm<sup>2</sup>:**centímetros quadrados; **LASER:** *Ligh Amplification Stimulation Emission Radiation* (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada da Radiação); **A:** ampére; **1x/2x:** uma vez/ duas vezes; min: minuto; %: por cento; TONS504-PDT: fotossensibilizador catiônico – terapia fotodinâmica; mW: megawatt; Hz: hertz; mL: mililitro

**Tabela 2** – Resultados/desfechos dos artigos incluídos que utilizam fototerapia UV *free* para tratamento das onicomicoses, janeiro à 24 de agosto de 2021

Autor/ Ano	Resultados / Desfechos
Souza et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo A (MBLED/PDT) apresentou taxa de cura clínica de 90%.</li> <li>• Grupo B apresentou taxa de cura clínica reduzida para 80% após 12 meses.</li> <li>• As diferenças de eficácia entre MBLED/PDT e Fluconazol foram estatisticamente significantes (p &lt; 0,002).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhum dos pacientes que receberam MBLED/PDT apresentou eventos adversos sistêmicos ou reações de fototoxicidade.</li> </ul>
Gilaberte et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta completa (OSI = 0) observada para 4 pacientes no grupo MAL/PDT e 1 no grupo pPDT (p = 0,23).</li> <li>• Cura microbiológica alcançada por 7 pacientes no grupo MAL/PDT e 2 no grupo pPDT (p = 0,178).</li> <li>• MAL-PDT resultou em melhores taxas de resposta clínica [OSI &gt; 75%: 53,85% vs. 18,75% (P = 0,048)] e cura microbiológica [41,56% vs. 7,14% (P = 0,037)].</li> </ul>
Morgado et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cura clínica em 60% das lesões tratadas, ausência de efeitos adversos locais e sistêmicos.</li> <li>• Cura microbiológica em 40% das lesões tratadas.</li> <li>• As culturas fúngicas foram mantidas por ao menos quatro semanas sem infecção.</li> </ul> <p>* 4 participantes desistiram da pesquisa por desinteresse no protocolo.</p>
Alberdi; Gómez, 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução dos escores OSI desde o início do MB PDT: <math>13,1 \pm 8,6</math> (linha de base); <math>6,2 \pm 6,4</math> (em 16 semanas de acompanhamento) a <math>4,1 \pm 4,7</math> (em 28 semanas de acompanhamento).</li> <li>• No tratamento com IPL, os escores OSI foram reduzidos de <math>17,3 \pm 7,9</math> (linha de base); <math>4,1 \pm 2,1</math> (em 16 semanas de acompanhamento) a <math>2,7 \pm 2,0</math> (em 28 semanas de acompanhamento).</li> <li>• Resultados RCT demonstraram cura completa em 50% dos pacientes após 8 sessões de PDT e em 70% após 12 semanas pós-tratamento, enquanto no grupo IPL, a cura completa ocorreu em 60% dos pacientes após 8 sessões de PDT e em 80% após 12 semanas após tratamento.</li> </ul>
Alberdi; Gómez, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os escores do OSI diminuíram ao longo do estudo, de <math>12,1 \pm 5,4</math> para <math>3,6 \pm 3,5</math> (grupo MAL / PDT).</li> <li>• No seguimento de 16 semanas, apenas 20% dos pacientes no grupo MB / PDT alcançaram a cura completa e nenhum no grupo de MAL / PDT.</li> <li>• No acompanhamento de 40 semanas, as taxas de cura completa foram de 70% e 40% no grupo MB / PDT e no grupo MAL / PDT, respectivamente.</li> <li>• Ambas as modalidades mostraram bons resultados no tratamento da onicomicose moderada da unha. MB / PDT mostrou uma ação mais rápida, mas com taxas de recidiva ligeiramente maiores do que MAL / PDT.</li> </ul>

**Legenda:** OSI: Onychomycosis Severity Index (OSI).

## DISCUSSÃO

Diante dos achados na literatura pode-se indicar que o LED e LASER são recursos fototerapêuticos UV *free* que se mostram eficazes no tratamento das onicomicoses. É necessário acrescentar que ao estabelecer essa resposta para a pergunta do estudo percebe-se que os recursos podem se tornar uma nova alternativa de modalidade terapêutica para cura clínica e micológica<sup>12-16</sup>, uma vez que os métodos de tratamentos tópicos e farmacológicos são utilizados como intervenção padrão<sup>12</sup>.

Segundo os estudos relacionados, as intervenções utilizando recursos fototerapêuticos UV *free* atuaram para inibir e parar a evolução da onicomicose<sup>12-16</sup>. Associada à fototerapia, a terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica que tem como um dos objetivos a ação antifúngica<sup>14</sup>. Sua ação fotooxidativa é resultante das espécies reativas de O<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> singleto, a aplicação da TFD ocorre associando um fotossensibilizador (FS) e oxigênio à uma fonte de luz<sup>17</sup>. Nesta revisão foi possível observar que os fotossensibilizadores (FS) mais utilizados foram o azul de metileno (MB)<sup>12, 15, 16</sup> seguido do metil aminolevulinato (MAL)<sup>13,16</sup>, e apenas um estudo apresentou o *Aluminium-Phthalocyanine Chloride* (AICIPc)<sup>14</sup>. Esses fotossensibilizadores são corantes biológicos que formam espécies reativas de O<sub>2</sub>, os quais são citotóxicas, são seguros e possuem baixa toxicidade<sup>17</sup>. Recordar-se que os FS são utilizados de forma tópica, o que influencia no tempo de exposição do indivíduo ao reagente, facilita a monitorização da quantidade pelo profissional que está aplicando e são hidrofílicos, o que favorece sua eliminação do organismo<sup>17</sup>.

Comparativamente, a fonte de luz predominante entre os estudos foi o LED (n = 4)<sup>12,13,14,16</sup> com comprimento de onda que variou entre 630nm a 660nm, enquanto Alberdi; Gómez 2018 optaram por utilizar o LASER de 670nm, 200mW, 10Jcm<sup>2</sup>. Pode-se através dos resultados apresentados na **tabela 2** inferir que o laser atingiu um resultado tardio (60% da cura clínica) devido ao tempo e quantidade de aplicações, no entanto, após o acompanhamento com 12 semanas de tratamento o percentual de cura completa foi listado em 80% o que demonstra que a adesão do paciente à terapia é necessária e importante para a progressão do tratamento<sup>15</sup>. Dentre as limitações desse estudo estão a não descrição das reações adversas, a falta de dados quantitativos que justifiquem impacto do equipamento nas colônias, além de não informar qual técnica foi utilizada e ponteira. O LASER se diferencia do LED por ser baixa potência/terapêutico ou de alta potência/cirúrgico<sup>15</sup>. Os de baixa potência possuem baixa intensidade e geram reparação tecidual, analgesia e redução da inflamação, não alteram a temperatura do tecido e quando

associado a um FS, são capazes de provocar a diminuição dos microrganismos fúngicos como demonstrado no estudo apresentado<sup>15</sup>.

Ainda de forma comparativa, Figueiredo al. foi o único a avaliar a eficácia do diodo de emissão de luz (MBLED/TFD, 630nm e dose de 18J/cm<sup>2</sup>) em comparação à terapia medicamentosa utilizando fluconazol 300g via oral em pacientes com onicomicose<sup>12</sup>. Ao concluir que o MBLED / TFD é seguro, eficaz, bem tolerado, e com resultado favorável na adesão do paciente<sup>12</sup>, recorda-se a necessidade de acompanhar por mais tempo os pacientes para confirmar a não reinfecção da onicomicose. Os LEDs por sua vez, emitem luzes policromáticas e não coerentes, a amplitude e frequência dos fótons são diferentes e não colimação. São formados por semicondutores conectados entre si que produzem fonte de luz segura, de alta potência e gera irradiação num comprimento de onda específico<sup>19</sup>.

Dentre os artigos incluídos nesta revisão sistemática que utilizaram LED como intervenção, apenas um apresentou alto risco de viés<sup>11</sup> e baixo escore de JADAD<sup>10</sup>, Morgado al.<sup>14</sup> descreveu um estudo associando o LED (660nm, 100W, 480Hz) à TFD utilizando AICIPc-NE como uma Prova Clínica de Conceito. Esse estudo apresentou limitações como conter um grupo para intervenção, não possuir um grupo controle para comparação, como consequência não houve randomização, nem cegamento de participantes e terapeutas, e o estudo foi patrocinado por laboratórios e empresas<sup>10,11,14</sup>. Sem maior descrição metodológica e sem comparação para afirmar a eficácia da introdução do protocolo para uso clínico.

Algumas desvantagens do TFD incluem a possível necessidade de pré-tratamento com avulsão da unha ou ureia que podem apresentar leves quadros álgicos<sup>20</sup>. Gilbert al. demonstrou no grupo controle que realizou sessões com TFD placebo melhora clínica com menor percentual como demonstrado na **tabela 2**. Porém, vale apontar que nesse estudo foi apontada uma eficácia inesperada do tratamento no grupo controle atribuída ao pré tratamento com ureia 40% e, com sua amostra pequena (n=40), apresenta uma limitação para a confiabilidade da replicação protocolar em larga escala e um possível viés de resultado entre os grupos A e B<sup>13</sup>.

Apesar das escassas pesquisas utilizando a fototerapia UV *free* nas onicomicoses, os estudos demonstraram opções de tratamentos práticos, viáveis e sem interação sistêmica em pacientes que podem frequentar um centro médico<sup>12-16</sup>. Por ser uma patologia de alta prevalência mundial, em especial em países de clima tropical<sup>8</sup>, suas repercussões impactam na qualidade de vida dos indivíduos<sup>4</sup>, nas suas atividades laborais

e na sua funcionalidade uma vez que um dos sintomas referidos é a dor<sup>18</sup>. Gilaberte al. relataram a eficácia e segurança do MAL com LED (635nm e dose de 37J/cm<sup>2</sup>) no tratamento da onicomicose, conforme determinado pelas taxas de cura clínica e microbiológica<sup>13</sup> apresentadas na **tabela 2**, bem como Alberdi; Gómez 2020 que compararam o uso do MB e do MAL associados à TFD/LED (635 nm, 37 J/cm<sup>2</sup>) demonstram que ambas as modalidades mostraram bons resultados no tratamento da onicomicose moderada da unha, mas que o MB / PDT mostrou uma ação mais rápida, mas com taxas de recidiva ligeiramente maiores do que MAL / PDT<sup>16</sup>.

Os aparelhos fototerapêuticos demonstraram ser uma opção segura e efetiva para atuar sobre a ação da onicomicose. Entretanto, faz-se necessário mais estudos para inserção e elaboração de protocolos para a TDF ideal considerando a fonte de luz, fluência, tempo de exposição à luz, número e frequência de sessões necessárias, o FS ideal – concentração e tempo de incubação, para ajustar o resultado terapêutico de acordo com o grau de envolvimento da onicomicose e para utilizar com segurança na prática clínica. Sugere-se aumentar a amostra em próximos estudos, bem como acompanhar por um tempo maior a eficácia do tratamento e, preferencialmente, protocolar ensaios clínicos com melhor qualidade metodológica.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que a aplicação da fototerapia UV *Free* possui eficácia contra os fungos causadores da onicomicose quando associada à TFD, sendo uma alternativa de fácil aplicabilidade, menor custo e nenhum artigo pesquisado apresentou reinfecção no acompanhamento pós tratamento. Entretanto, faz-se necessário mais ensaios clínicos com maior amostra e melhor descrição metodológica para definir um protocolo ideal de aplicação.

## REFERÊNCIAS

- 1 Elewski BE. Onychomycosis. Pathogenesis, diagnosis and management. *Clinical Microbiology Review* 11: 415-429, 1998.
- 2 Calado NB, Souza-Jr F, Gomes NO, Cardoso FR, Zaror LC, Milan EP. *Fusarium* nail and skin infection: A report of eight cases from Natal, Brazil. *Mycopathologia* 161: 27-31, 2006.
- 3 Avner S, Nir N, Baruch K, Henri T. Two novel itraconazole pulse therapies for onychomycosis: a 2-year follow-up. *The Journal of Dermatological Treatment* 7: 117-120, 2006.
- 4 Onychomycosis Treatment and prevention of recurrence Shari R. Lipner, MD, PhD, and Richard K. Scher, MD
5. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment Aditya K. Gupta, Sarah G. Versteeg, and Neil H. Shear.
- 6 Elewski BE, Rich P, Tosti A, et al. Onychomycosis: an overview. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(7):s96-s103
- 7 Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Diagnosis and Therapy. In: Razzaghi-Abyaneh M, Shams-Ghahfarokhi M, Rai M, eds. *Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015
- 8 Segal R, Shemer A, Hochberg M, et al. Onychomycosis in Israel: epidemiological aspects. *Mycoses*. 2015;58(3):133- 139.
- 9 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057
- 10 JADAD, A. R. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized. *Semanticscholar*, 1996.
- 11 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>.
- 12 Figueiredo Souza LW, Souza SV, Botelho AC. 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.

13 Gilaberte Y, Robres MP, Frías MP, García-Doval 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.

14 Morgado LF, Trávolo ARF, Muehlmann LA, Narcizo PS, Nunes RB, Pereira PAG, Py-Daniel KR, Jiang CS, Gu J, Azevedo RB, Longo JPF. Photodynamic Therapy treatment of onychomycosis with Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions: A proof of concept clinical trial. *J Photochem Photobiol B.* 2017 Aug;173:266-270. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.010. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28622558.

15 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.

16 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.

17 Taylor EL, Brown SB. The advantages of aminolevulinic acid photodynamic Therapy in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2002;13 Suppl 1:S3-11.

18 Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: current and investigational therapies. *Cutis.* 2014;94:E21-E24

19 Corazza A V. Fotobioestimulação comparativa do laser e LEDs de baixa intensidade na angiogênese de feridas cutâneas de ratos. [Dissertação] Diss (Mestrado Em Bioengenharia) - Esc Eng São Carlos; Fac Med Ribeirão Preto; Inst Química São Carlos, Univ São Paulo, 2005;

20 Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:216-217.