

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
ESPECIALIZAÇÃO DE MICROBIOLOGIA**

RAQUEL BRUNELI DE RESENDE

ONICOMICOSSES E A TERAPIA FOTODINÂMICA

**BELO HORIZONTE-MG
2015**

RAQUEL BRUNELI DE RESENDE

ONICOMICOSSES E A TERAPIA FOTODINÂMICA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção de título de Especialista em Microbiologia.

ORIENTADOR: Daniel de Assis Santos
CO-ORIENTADORA: Lorena Vívien Neves de Oliveira

**BELO HORIZONTE – MG
2015**

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais e a meu irmão Rurick pelo apoio e incentivo aos estudos.

Ao meu namorado Lucas pela paciência, incentivo e compreensão por eu não estar presente em muitos momentos.

À amiga Isabella e Deborah pela amizade e por ter me recepcionado em sua casa durante o curso.

À amiga Chrystina e Nathália pela amizade e torcida. À Marcela pela amizade e troca de horários de trabalho.

Ao orientador Daniel e à co-orientadora Lorena pela dedicação demonstrada durante todo o período de execução deste trabalho.

A todos vocês, muito obrigada por terem contribuído para concretizar mais um sucesso em minha vida!

RESUMO

A onicomicose é a doença de unha mais frequente, que acomete 10% da população mundial. Sua prevalência vem aumentando no mundo todo devido ao aumento da população idosa e o do número de imunossuprimidos. É uma doença que causa efeitos emocionais, sociais, ocupacionais e físicos. Causa constrangimentos em situações de trabalho e sociais e desconforto ao andar e dores quando as unhas dos pés são acometidas. Os fungos dermatófitos, leveduras e fungos não dermatófitos são os principais agentes causadores de onicopatias. De acordo com a apresentação clínica das onicomicoses (localização, extensão e coloração), estas podem ser classificadas em subungueal distal, subungueal proximal, superficial branca e onicodistrofia total. Os tratamentos são tópicos, orais ou associados, porém as onicomicoses são um desafio terapêutico, sendo considerada a micose superficial de mais difícil tratamento. Muitos pacientes não aderem corretamente ao tratamento devido ao tempo prolongado, preço dos medicamentos, efeitos gastrointestinais, toxicidade, ineficácia e recidivas. Os antifúngicos orais apresentam efeitos adversos hepáticos e renais, interações medicamentosas afetando populações especiais como pacientes com doenças sistêmicas, crianças e idosos. Devido às limitações dos tratamentos para a onicomicose, alguns estudos têm demonstrado o uso da terapia fotodinâmica com resultados promissores. Esta é uma terapia com comprovação de eficácia em diversos tipos de câncer, tratamentos dermatológicos, odontológicos e no combate a vírus, bactérias e fungos. Entre os benefícios encontram-se o menor tempo de tratamento, baixa ocorrência de efeitos adversos locais, ausência de efeitos adversos sistêmicos, alta adesão dos pacientes, seletividade pelos fungos e ausência de resistência fúngica.

Palavras-chave: onicomicose, antifúngicos, terapia fotodinâmica

ABSTRACT

Onychomycosis is the most common nail disease that affects 10% of the world population. Its prevalence has been increasing around the world due to the increase in the elderly population and the number of immunosuppressed. It is a disease that causes emotional, social, occupational and physical effects. Cause constraints of workplace and social and discomfort when walking and pain when toenails are affected. The fungi dermatophytes, yeasts and filamentous non-dermatophyte fungi are the main agents of onychopathies. According to the clinical presentation of onychomycosis (location, extent and color), these can be classified into distal subungual, proximal subungual, white superficial and full onychodystrophy. The treatments are topical, oral or associated but onychomycosis are a therapeutic challenge, and is considered the surface ringworm treatment more difficult. Many patients do not properly adhere to treatment due to the long time, price of drugs, gastrointestinal effects, toxicity, inefficiency and relapses. Oral antifungal have hepatic and renal adverse effects, drug interactions affecting special populations such as patients with systemic diseases, children and the elderly. Due to the limitations of treatments for onychomycosis, some studies have shown the use of photodynamic therapy with promising results. This is a therapy with proven efficacy in several types of cancer, dermatological treatments and to fight viruses, bacteria and fungi. Among the benefits are the shorter treatment time, low occurrence of local adverse effects, no systemic adverse effects, high patient compliance, selectivity by fungi, absence of fungal resistance.

Keywords: onychomycosis, antifungal agents, photodynamic therapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Anatomia da unha.....	13
Figura 2- Componentes da unha.....	14
Figura 3- Onicomicose superficial distal.....	20
Figura 4- Onicomicose superficial proximal.....	20
Figura 5- Onicomicose superficial branca.....	21
Figura 6- Onicodistrofia total.....	22
Figura 7- Mecanismos de ação da terapia fotodinâmica.....	32
Figura 8- Estrutura do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA).....	39
Figura 9- Tratamento de onicomicose de unhas do pé direito.....	51
Figura 10- Unha de paciente com onicomicose	52

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVO	11
3.1 Objetivos específicos.....	11
4. METODOLOGIA	12
5. REVISÃO DA LITERATURA	13
5.1 ANATOMIA DAS UNHAS	13
5.2 ONICOMICOSE	15
5.2.1 Epidemiologia.....	17
5.2.2 Agentes etiológicos.....	18
5.2.3 Tipos de onicomicose.....	19
5.2.3.1 Onicomicose subungueal distal.....	20
5.2.3.2 Onicomicose subungueal proximal.....	20
5.2.3.3 Onicomicose superficial branca.....	21
5.2.3.4 Onicodistrofia total.....	21
5.2.4 Diagnóstico clínico e laboratorial.....	22
5.2.5 Tratamento.....	24
5.2.5.1 Terapia tópica.....	25
5.2.5.1.1 Ciclopirox 8%.....	25
5.2.5.1.2 Amorolfina 5%.....	26
5.2.5.2 Terapia sistêmica.....	26
5.2.5.2.1 Terbinafina.....	27
5.2.5.2.2 Itraconazol.....	27
5.2.5.2.3 Fluconazol.....	28
5.2.5.3 Terapia combinada.....	29
5.3 TERAPIA FOTODINÂMICA(TFD)	30
5.3.1 Mecanismo de ação.....	32
5.3.2 Fontes de luz.....	35
5.3.2.1 LASER	35
5.3.2.2 LED.....	37

5.3.3 Fotossensibilizantes.....	38
5.3.3.1 Porfirinas.....	39
5.3.3.2 Ftalocianinas.....	39
5.3.3.3 Ácido 5- aminolevulínico.....	39
5.3.3.4 METI-LAMINOLEVULINATO (MAL).....	40
5.3.3.5 Clorinas.....	40
5.3.3.6 Fenotiazínicos.....	41
5.3.3.7 Xantenos.....	42
5.3.3.8 Outros fotossensibilizantes.....	42
5.4 USOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD).....	42
5.4.1 Desinfecção do sangue.....	43
5.4.2 Parasitas patogênicos humanos.....	43
5.4.3 Terapia fotodinâmica na dermatologia.....	44
5.4.4 Acne.....	44
5.4.5 Fotorejuvenescimento.....	45
5.4.6 Terapia fotodinâmica no câncer.....	45
5.5 TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA.....	47
5.5.1 Vírus.....	47
5.5.2 Bactérias.....	47
5.5.2.1 Odontologia.....	48
5.5.3 Fungos e leveduras.....	48
5.6 TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES....	50
5.6.1 Desvantagens da terapia fotodinâmica.....	53
5.6.2 Vantagens da terapia.....	53
6. CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

A onicomicose é a doença de unha mais frequente que acomete 10% da população mundial e 90% da população idosa (GUPTA et al., 1997; ZANARDI et al., 2008; MORAIS, 2013). Sua prevalência vem aumentando em todo o Mundo, sendo mais prevalente nas áreas de clima tropical e em países em desenvolvimento como o Brasil (ARAÚJO et al., 2003; MAIFREDE, 2009). É uma doença negligenciada tanto por médicos quanto pelos pacientes (MARTINS, 2007; ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009).

Desde a década de 90, o número de pessoas imunossuprimidas vem aumentando devido aos casos de AIDS e o uso de drogas imunossupressoras, acarretando no crescimento da prevalência da onicomicose, pois se trata de uma doença oportunista (ARAÚJO et al., 2003; MARTINS, 2009; CAMBUIM et al., 2011). Além disso, com o crescimento da população idosa ocorre aumento de doenças crônicas como o diabetes *mellitus*, observando-se o aumento dos casos de onicomicose (ARAÚJO, 2003; SEEBACHER et al., 2003; FOSS, 2005; MAIFREDE, 2009).

Existem quatro tipos de onicomicoses, que são classificadas de acordo com a apresentação clínica em subungueal distal, subungueal proximal, superficial branca e onicodistrofia total (ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010; CAMBUIM et al., 2011; MORAIS, 2013). As onicomicoses podem acarretar dores, desconforto, limitações no trabalho, constrangimento e efeitos psicológicos nos indivíduos acometidos (KASZUBA et al., 1998; MAIFREDE, 2009).

Muitos são os problemas encontrados com o tratamento para onicomicose, dentre eles estão o tempo prolongado de administração de fármacos, custo elevado, poucas opções no mercado, baixa penetração da droga na queratina das unhas, resistência aos antifúngicos, interações

medicamentosas, recidivas, pouca adesão por parte do paciente e intoxicações (MARTINS, 2007; DONNELLY et al., 2008; ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009). Além disso, são poucos os medicamentos disponíveis na terapêutica antifúngica, havendo a necessidade do estudo de novas opções, que sejam menos tóxicas e mais eficazes (LIMA et al., 2007).

Estudos demonstram que a terapia fotodinâmica possui valor terapêutico para o tratamento de várias doenças. Na acne, a terapia resulta na diminuição da produção de sebo, além de auxiliar no rejuvenescimento da pele (ISSA E AZULAY, 2009). Também é utilizada em tratamento de câncer de pele (FRITSCH et al., 1998; TOREZAN et al., 2009). Apresenta eficácia no tratamento do papiloma vírus humano (HPV) e contra o vírus do herpes simplex (PESUSSI, 2006; KHARKWAL et al., 2011). Além disso, pode ser utilizada na odontologia no combate às bactérias causadoras da periodontite (KHARKWAL et al., 2011).

Levando em consideração as dificuldades na terapêutica da onicomicose, a terapia fotodinâmica demonstra ser uma boa opção no tratamento das onicomicoses, apresentando ação local, diminuição de recidivas, aumento de taxa de cura, redução da toxicidade (FERREIRA, 2003; CADASTRO et al., 2008; CARNEIRO E CATÃO, 2012; BECKER e BERSHOW, 2013).

2. JUSTIFICATIVA

A onicomicose é uma doença que afeta grande parcela da população, porém é negligenciada. É crescente o número de acometidos pelo mundo. O tratamento atual apresenta grandes dificuldades, pois é prolongado e tem alto custo, levando à baixa adesão do paciente. Além disso, deve-se considerar a toxicidade dos medicamentos disponíveis e o surgimento de amostras resistentes. Devido ao crescente número de casos de onicomicose em indivíduos imunossuprimidos e o crescimento da população idosa em todo o Mundo, surge a necessidade de explorar os tratamentos utilizados na prática clínica e a busca de alternativas mais eficazes e vantajosas. A terapia fotodinâmica é utilizada para o tratamento de várias doenças, sendo uma alternativa promissora no tratamento de onicomicose.

3. OBJETIVO

O presente trabalho tem por finalidade realizar uma revisão bibliográfica a respeito das onicomicoses e os medicamentos utilizados no tratamento além da descrição de uma nova terapia.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detalhar os tipos de onicomicose existentes;
- Descrever os medicamentos antifúngicos utilizados na prática clínica;
- Abordar uma nova terapia antifúngica.

4. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a respeito das onicomicoses, tratamentos comumente utilizados e a terapia fotodinâmica. Para a busca de artigos científicos realizou-se um levantamento na base de dados de sites como Pubmed, Scielo e Google acadêmico. Os termos utilizados para pesquisa foram: onicomicose, antifúngicos e terapia fotodinâmica. Livros de microbiologia e micologia também foram consultados para tal finalidade.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 ANATOMIA DAS UNHAS

As unhas são anexos cutâneos formados por queratina e que possuem a função de proteção das superfícies distais dos dedos contra impactos traumáticos e também utilizadas para arranhar e manipular objetos. Possuem consistência dura, porém flexível (MAGALHÃES et al., 2003; MARTINS, 2009; MAIFREDE, 2009).



FIGURA 1 – Anatomia da unha. Fonte: MARTINS, 2009.

Os componentes das unhas são: matriz, cutícula, lúnula, dobra ungueal proximal e lateral, placa ungueal, leito ungueal e hiponíquio, como demonstrado nos esquemas da FIGURA 1. A matriz está localizada abaixo da dobra proximal e fixa a unha ao seu leito (YARAK E ARAÚJO, 2009; BARAN e NAKAMURA, 2011). É a porção geradora, o centro de crescimento da unha (MAGALHÃES et al., 2003; MAIFREDE, 2009). A proliferação celular da matriz dá origem à placa ungueal, estrutura translúcida e retangular localizada entre as pregas proximais e laterais (MARTINS, 2007; MAIFREDE, 2009). A lâmina é a maior estrutura da unha, constituída de queratina, sendo produzida na matriz pelos queratinócitos, ficando aderida ao leito. As pregas proximais e laterais

formam a junção da unha à pele (MAIFREDE, 2009; YARAK E ARAÚJO, 2009).

A cutícula é uma camada de estrato córneo da prega proximal que confere proteção à matriz contra infecções. Na FIGURA 2, observa-se a lúnula, uma estrutura que possui formato de semicírculo, esbranquiçada e opaca, estando junto à prega ungueal proximal e o hiponíquio, que possui coloração esbranquiçada devido ao contato com o ar, ficando próximo à epiderme do dedo, constituindo a parte livre da lâmina ungueal (MAIFREDE, 2009; MARTINS, 2007), marca a separação da placa ungueal e a epiderme (BARAN e NAKAMURA, 2011).

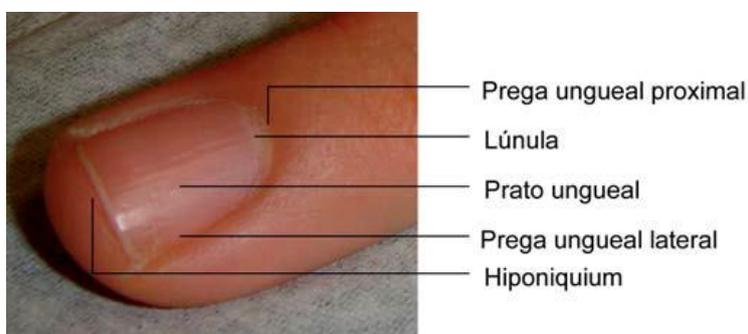


FIGURA 2- Componentes da unha. Fonte: OLIVEIRA, 2014.

O crescimento das unhas das mãos é em média 3 mm por mês, possuindo o crescimento completo cerca de seis meses e as unhas dos pés crescem em média 1mm por mês, possuindo crescimento completo entre 12 a 18 meses (BARAN e NAKAMURA, 2011; OLIVEIRA, 2014). A presença de doenças como, por exemplo, onicomicoses e doenças vasculares periféricas e a idade avançada podem diminuir a velocidade de crescimento das unhas (MAIFREDE, 2009; MARTINS, 2007).

5.2 ONICOMICOSE

As onicomicoses representam metade de todas as onicopatias. Pode acometer pessoas de todas as idades, porém é mais frequente nos idosos (MAIFREDE, 2009; CHIACCHIO et al., 2012).

A pele é uma barreira natural, mas quando sua integridade é afetada, por traumas com alicates, por exemplo, facilita a transmissão de micoses. Outras formas que facilitam a infecção são o uso de sapatos apertados e fechados, prática de esportes, sudorese, neuropatias periféricas, predisposição genética, idade avançada, ocorrência de traumas, diabetes *mellitus*, doença vascular, obesidade, uso de corticóides (LACAZ et al., 2002; CHIACCHIO et al., 2012; MORAIS, 2013).

O sistema imunológico deficiente também contribui para o aparecimento dessa doença, por exemplo, pacientes soropositivos apresentam frequência de 15% a 40% maior de onicomicose comparados a pacientes soronegativos (MAIFREDE, 2009; CAMBUIM et al., 2011; MORAIS, 2013).

O crescimento da população idosa acarreta no aumento de doenças crônicas como o diabetes *mellitus*. Essa doença apresenta alterações das proteínas nas paredes dos vasos que comprometem tecidos, ficando mais susceptível às infecções. No paciente diabético a resposta imunológica e a integridade da epiderme estão comprometidas, isso faz com que os fungos atravessem mais facilmente e a colonizem. A prevalência de onicomicose e a incidência de infecções secundárias são até três vezes maiores em pacientes diabéticos (ARAÚJO, 2003; SEEBACHER et al., 2003; FOSS, 2005; MAIFREDE, 2009).

Em um estudo realizado por Foss e colaboradores, no ano de 2005, no município de Ribeirão Preto em São Paulo, foram avaliados 403 pacientes diabéticos que foram atendidos em ambulatório de hospital universitário. Na avaliação dermatológica desses pacientes, foram detectadas 1.198 manifestações cutâneas, sendo que 82,6% dessas eram de dermatofitoses e 42,6% das dermatofitoses eram onicopatias causadas por fungos (FOSS et al 2005).

Com o aumento da idade, a estrutura da unha se altera, tornando-se mais frágil. Esse quadro pode contribuir para deformidades nas unhas, o que podem levar à perda de função e maior susceptibilidade a traumas e infecções por fungos (MAIFREDE, 2009). O risco de obter onicomicose é oito vezes maior em pacientes com mais de sessenta anos de idade comparado aos pacientes com idade inferior a dezessete anos. Pacientes com histórico de onicomicose possuem vinte vezes mais possibilidade de recorrência (CHIACCHIO et al., 2012).

A maior quantidade de traumas, o crescimento lento e o ambiente úmido das unhas dos pés contribuem para frequência de até sete vezes maior de onicomicose nessa região do que nas unhas das mãos (GUPTA *et al.*, 1997; MARTINS, 2007; SILVA, 2009). Porém, o diagnóstico de onicomicose das unhas das mãos acontece com maior frequência pelo fato de serem mais chamativas e causarem mais transtornos psicológicos aos acometidos (MAIFREDE, 2009).

Muitas são as reclamações das pessoas acometidas com essa doença em seu estágio avançado, como desconforto físico e emocional, dor e limitações no trabalho (COPETO, 2010; CHIACCHIO et al., 2012 ; OLIVEIRA, 2014).

A doença pode afetar psicologicamente o indivíduo acometido, pois há constrangimento em situações de trabalho e sociais, diminuindo sua autoestima e causando ansiedade (KASZUBA et al., 1998; MAIFREDE, 2009, DIAS et al.,2012; OLIVEIRA, 2014).Muitas vezes ocorrem limitações no trabalho, por exemplo, quando o profissional lida diretamente com o público ou

quando sua atividade é manipular alimentos (CHACCHIO et al., 2012). Além disso, há o desconforto ao andar e queixas de dores quando acometem as unhas dos pés, interferindo em atividades rotineiras e na prática de esportes (LUBECK et al.,1993;DRAKE et al., 1998; MARTINS, 2007; LAMB, 2011).

5.2.1 EPIDEMIOLOGIA

A onicomicose é a doença de unha mais frequente e acomete aproximadamente 10% da população mundial (ZANARDI et al.,2008; GUPTA et al., 1997; MORAIS, 2013). Sua prevalência vem aumentando no mundo todo (ARAÚJO et al., 2003).As onicomicoses estão mais presentes em áreas tropicais com clima úmido e quente.No Brasil, até o momento, poucos estudos foram realizados para avaliar a epidemiologia de onicomicose (ZANARDI et al.,2008).

De todas as doenças de unha, as infecções fúngicas representam mais de 50%. Os adultos são mais acometidos do que as crianças, e na população idosa, acomete mais de 90% (CHACCHIO et al., 2012; MORAIS, 2013).

As crianças por apresentarem crescimento mais rápido das unhas, área superficial menor para invasão fúngica, menor contato com esporos infectantes e probabilidade menor de trauma, são menos afetadas pela doença. Os idosos apresentam maior probabilidade devido às doenças crônicas que predispõem ao aparecimento da onicomicose (OLIVEIRA, 2014).

Muitos fatores contribuem para o crescimento da prevalência de onicomicose. O aumento do número de pessoas que frequentam academias de ginástica, aumento do número de imunossuprimidos devido aos casos de AIDS, uso de corticosteróides e drogas imunossupressoras em transplantados, aumento da expectativa de vida, acarretaram no aumento dos casos de onicomicose. Essa doença é considerada oportunista, pois afeta pessoas imunossuprimidas (ARAÚJO et al., 2003; MARTINS, 2007; COPETO, 2010 CAMBUIM *et al.*, 2011; OLIVEIRA, 2014). O aumento da preocupação com a

estética também contribuiu para o crescimento do número de casos de onicomicose (ZANARDI et al., 2006).

5.2.2 AGENTES ETIOLÓGICOS

Os agentes etiológicos causadores de onicomicose possuem variável distribuição e dependem de fatores como a área geográfica e o clima (MAIFREDE, 2009). Infecções ungueais podem ser causadas por outros agentes, como as bactérias, mas os fungos são os principais causadores de onicopatias em humanos (COPETO, 2010).

As onicomicoses podem ser causadas por fungos dermatófitos, leveduras e por fungos não dermatófitos (LACAZ et al., 2002; MARTINS, 2007; OLIVEIRA, 2014).

Dermatófitos são divididos em antropofílicos, zoofílicos e geofílicos de acordo com seu habitat natural. É o único grupo que possui capacidade, mesmo em condições desfavoráveis, de viver no solo (TAKAHASHI et al., 2011). A maioria dos casos de onicomicose (80-90%) é causada por fungos dermatófitos (COPETO, 2010; OLIVEIRA, 2014) do gênero *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*, sendo que dentre esses, o *Trichophyton rubrum* é o mais comum, responsável por 71% dos casos e o *Trichophyton mentagrophytes* por 20%. São fungos que, através de enzimas queratinases, utilizam a queratina como fonte energética (LACAZ et al., 2002; SEEBACHER et al., 2003; SIQUEIRA et al., 2006; MUGGE, HAUSTEIN E NENOFF, 2006; MARTINS, 2007; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

Os dermatófitos são cosmopolitas, porém é mais comum serem encontrados em países onde o clima é tropical e úmido. Nas onicomicoses que têm os fungos dermatófitos como agente etiológico, a infecção é adquirida por contato indireto através de fômites contaminados (exemplo: roupas, toalhas, alicates), necessitando de um prévio trauma na pele ou anexos para esse tipo

de transmissão ou diretamente quando em contato com seres humanos ou animais infectados (LACAZ et al., 2002).

Os fungos não dermatófitos dificilmente causam infecções, sendo responsáveis por 2 a 12% dos casos de onicomicose (ZANARDI et al., 2006; COPETO, 2010; CAMBUIM et al., 2011; CHIACCHIO et al., 2012; OLIVEIRA 2014).

As leveduras representam 7% dos casos de onicomicose, sendo a *Candida albicans* e a *Candida parapsilosis* as maiores responsáveis. As leveduras do gênero *Candida* vivem como comensais nos humanos, fazendo parte da microbiota normal, porém são oportunistas, capazes de se tornarem patogênicas quando encontram condições favoráveis (COPETO, 2010; OLIVEIRA, 2014).

Nas onicomicoses que têm a *Candida spp.* como agente causal, a umidade ou microtraumatismos podem desencadear a patogenicidade da levedura, pois trata-se de um agente de origem endógena (MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010). Os profissionais como lavadeiras, cozinheiras, jardineiros, são os mais acometidos por onicomicoses causadas por *C. albicans*, pois são profissionais que possuem maior contato com água e solo (LACAZ et al., 2002; SILVA, 2009; CAMBUIM et al., 2011).

As micoses causadas por leveduras acometem mais as unhas das mãos e os dermatófitos são responsáveis por quase 90% das micoses que afetam as unhas dos pés (LACAZ et al., 2002; MARTINS, 2007; MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010).

5.2.3 TIPOS DE ONICOMICOSE

De acordo com a apresentação clínica das onicomicoses (localização, extensão e coloração), estas podem ser classificadas em subungueal distal, subungueal proximal, superficial branca e onicodistrofia total (ZANARDI et al.,

2008; MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010; CAMBUIM et al., 2011; MORAIS, 2013). Essa classificação auxilia na escolha da terapêutica (MORAIS, 2013).

5.2.3.1 ONICOMICOSE SUBUNGUEAL DISTAL

É o tipo mais comum, responsável por cerca de 90% dos casos. Inicia-se pelo hiponíquio estendendo-se lentamente até a região proximal. Provoca uma descoloração amarelada da unha como observada na FIGURA 3. A espécie mais comum que causa esse tipo de onicomicose é o *Trichophyton rubrum* (MARTINS, 2007; ZANARDI et al., 2008, MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010; DIAS et al., 2012).



FIGURA 3- Onicomicose subungueal distal. Fonte: COPETO, 2010.

5.2.3.2 ONICOMICOSE SUBUNGUEAL PROXIMAL

É o tipo menos comum e inicia-se na região proximal, migrando para a região distal. É comum em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Traumas secundários podem facilitar o aparecimento desse tipo de onicomicose (ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010; SIDRIM e ROCHA, 2004). O *T. rubrum* é o agente mais comum. Possui coloração esbranquiçada e de rápida progressão, observada na FIGURA 4 (MARTINS, 2007; MORAIS, 2013). Necessita de terapia sistêmica, pois acomete a matriz ungueal (MORAIS, 2013).



FIGURA 4- Onicomicose subungueal proximal. Fonte:COPETO,2010.

5.2.3.3 ONICOMICOSE SUPERFICIAL BRANCA

É um tipo menos frequente que a onicomicose subungueal distal, representando de 2 a 5% das onicomicoses (ZANARDI et al.,2008; SIDRIM e ROCHA,2004; MAIFREDE, 2009). Acomete somente a camada superficial da unha facilitando, assim, o tratamento que é tópico (MORAIS, 2013). Apresenta uma coloração esbranquiçada, evoluindo para a coloração amarelada, observada na FIGURA 5. As unhas dos pés são mais acometidas por esse tipo devido à maior propensão a traumas, o que facilita a penetração fúngica ao interior da unha, podendo evoluir para uma onicodistrofia total (SIDRIM e ROCHA, 2004; ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009; COPETO, 2010; DIAS et al., 2012). Os agentes mais isolados são o *T. rubrum* e o *T. mentagrophytes* (SIDRIM e ROCHA, 2004; CAMBUIM et al., 2011; DIAS et al.,2012).



FIGURA 5- Onicomicose superficial branca. Fonte: COPETO, 2010.

5.2.3.4 ONICODISTROFIA TOTAL

É o estágio final das outras formas clínicas devido ao tratamento errôneo ou descaso por parte dos pacientes. A matriz ungueal é comprometida e toda a unha sofre alteração, ficando quebradiça e em situações mais avançadas apresentam-se restos de queratina, como observada na FIGURA 6. (COPETO, 2010). Esse tipo de onicomicose é mais observado em adultos e idosos. Pode ser causada por dermatófitos, não dermatófitos ou *Candida spp*, sendo o *T. rubrum* o principal causador (ZANARDI et al., 2008; SIDRIM e ROCHA, 2004; CAMBUIM et al., 2011; MORAIS, 2013).



FIGURA 6- Onicodistrofia total. Fonte: COPETO, 2010.

5.2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

A onicomicose é uma doença negligenciada, muitos médicos não conduzem seus pacientes para uma correta identificação do agente causador, acarretando, muitas vezes, em tratamentos inadequados. É de grande importância que o diagnóstico micológico seja realizado de maneira correta, indicando o agente causador para conduzir a um tratamento eficaz. Somente as características clínicas não possibilitam a definição do diagnóstico de acometimento fúngico. A utilização de métodos complementares para a identificação é necessária, pois os medicamentos utilizados no tratamento dessa doença podem causar efeitos adversos e colaterais, são caros, prolongados, hepatotóxicos. Assim, ao testar a susceptibilidade aos antifúngicos, pode-se introduzir e controlar o tratamento (ZANARDI et al., 2008; MAIFREDE, 2009; MARTINS, 2007; COPETO, 2010).

O paciente, antes da coleta, deve informar quanto ao uso de antifúngicos para não haver resultados falso-negativos. Para diminuir o crescimento de contaminantes, é necessário que a unha passe por um processo de assepsia com a utilização de água e sabão ou álcool 70%. Os aspectos clínicos da onicomicose que indicará a forma correta de coleta (LIMA et al., 2007).

No exame micológico direto, que é um método rápido e de baixo custo, a amostra é inicialmente clarificada com KOH a 20%, podendo ou não ser adicionado um corante, geralmente o lactofenol, para facilitar a verificação das estruturas fúngicas em microscópio óptico. Este exame é a primeira etapa da identificação fúngica e auxilia no diagnóstico, pois as estruturas fúngicas são analisadas através da forma e da coloração, que rapidamente gera fortes indícios de qual o microrganismo causador da onicomicose. Ao identificar hifas regulares e agentes hialinos, sugere-se a presença de dermatófitos; hifas tortuosas e pseudo-hifas são sugestivas de fungos não-dermatófitos e a presença de leveduras ovaladas e acumuladas pode representar *Candida spp.*. Este exame apresenta algumas limitações e, por isso, a cultura não deve ser descartada para garantir um correto diagnóstico (LIMA et al., 2007; ZANARDI et al., 2008; COPETO, 2010; OLIVEIRA, 2014).

Para a identificação de gênero e espécie, são utilizados meios de cultura diferentes. Um meio muito utilizado para cultivo de fungos é o Ágar Sabouraud. Pode-se utilizar um antibiótico, o cloranfenicol, para inibir o crescimento de bactérias que prejudicam o isolamento de fungos e cicloheximida para inibir que fungos anemófilos cresçam. Nessa etapa, são observados os aspectos micro (método de microcultivo) e macromorfológicos da cultura (ZANARDI et al., 2008; BRASIL, 2014; LIMA et al., 2007; COPETO, 2010; OLIVEIRA, 2014). A temperatura ótima é de 30°C e o tempo de crescimento é de pelo menos quatro semanas. Culturas de leveduras necessitam apenas de três a cinco dias para a identificação (COPETO, 2010).

O exame histopatológico da lâmina ungueal é um método complementar que auxilia no diagnóstico correto e na escolha do tratamento adequado, além de avaliar a evolução e a cura da onicomicose. As hifas apresentam-se de forma paralela e entre as camadas da unha (ZANARDI et al., 2008).

De acordo com estudos realizados nos Estados Unidos, é economicamente mais vantajoso que todos os pacientes com suspeita de onicomicose sejam avaliados e corretamente diagnosticados do que tratá-los sem a confirmação, pois o tratamento é longo e de alto custo (MORAIS, 2013).

5.2.5 TRATAMENTO

Muitos autores consideram a onicomicose como a micose superficial que possui o tratamento mais difícil (CHIACCHIO et al., 2012; MORAIS, 2013).

Seu tratamento é difícil devido às frequentes recidivas. Os medicamentos devem ser utilizados durante meses e até anos, além disso, muitos são tóxicos e produzem reações adversas. Muitos pacientes não aderem corretamente ao tratamento ao descontinuar devido ao tempo prolongado, preço dos medicamentos, efeitos gastrointestinais e hepatotóxicos (CAMPANHA et al., 2007; MARTINS et al., 2007; MAIFREDE, 2009; ROTTA, 2011; CHIACCHIO et al., 2012; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

Fatores clínicos como as características da lesão (localização, tempo), adesão ao tratamento, custo e eficácia do fármaco são de grande importância e devem ser avaliados para que se obtenha sucesso terapêutico (LIMA et al., 2007; MAIFREDE, 2009; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

Fatores como a densa queratina das unhas, crescimento lento (média de seis meses para as unhas das mãos e um ano para as unhas dos pés) e a pouca penetração dos medicamentos por via sistêmica devido a pouca vascularização, tornam a erradicação do fungo muito difícil e o tratamento da onicomicose um grande desafio (SIDRIM e ROCHA, 2004).

Os tratamentos utilizados para a onicomicose são tópicos, orais ou associados (ROTTA, 2011; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014). Os antifúngicos mais utilizados na prática atualmente para onicomicoses são o ciclopirox 8%, amorolfina 5%, terbinafina, itraconazol e fluconazol (MAIFREDE, 2009; SIDRIM e ROCHA, 2004; RUIZ e CHIACCHIO, 2004; DIAS et al., 2012).

5.2.5.1 TERAPIA TÓPICA

Os medicamentos tópicos apresentam dificuldade em ultrapassar a queratina da unha, pois essa é pouco permeável. Manter os níveis terapêuticos da droga nessa região é outro obstáculo. Por isso, não é indicado que a terapia tópica seja a única a ser utilizada (MORAIS, 2013).

É uma terapia pouco eficaz quando a onicomicose atinge mais de dois terços da lâmina da unha ou quando há envolvimento da matriz ungueal (SIDRIM e ROCHA, 2004; RUIZ e CHIACCHIO, 2004; DIAS et al., 2012; MORAIS, 2013; OLIVEIRA, 2014). Está indicada quando poucas unhas são acometidas, quando há contra-indicação aos medicamentos usados na terapia sistêmica e na profilaxia após tratamento (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; ROTTA 2011; DIAS et al., 2012).

A vantagem é que nessa terapia não há interações medicamentosas como ocorre nas medicações sistêmicas e os efeitos adversos são mínimos. As drogas mais utilizadas na terapia tópica são o ciclopirox 8% e amorolfina 5% na forma de esmalte. Soluções e cremes não são eficazes no tratamento de onicomicoses (DIAS et al., 2012; MORAIS, 2013). O esmalte após ser aplicado, forma um filme oclusivo e o princípio ativo do esmalte atravessa a lâmina da unha, atingindo o leito ungueal, onde ocorre a ação terapêutica (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; ROTTA 2011; MORAIS, 2013).

5.2.5.1.1 CICLOPIROX 8%

O ciclopirox 8% é um antifúngico que possui amplo espectro de ação e atua contra os principais agentes causadores de doenças de unha (MAIFREDE, 2009; MORAIS, 2013). Ciclopirox é recomendado para dermatófitos, *Candida sp*, e alguns fungos não dermatófitos (DIAS et al., 2012). É um fungicida utilizado na forma de esmalte. O solvente evapora e aumenta a concentração do fármaco (SIDRIM e ROCHA, 2004; MAIFREDE, 2009). Atua em vários processos metabólicos da célula fúngica, principalmente na função mitocondrial e possui ação contra a síntese e integridade da membrana celular

(MAIFREDE, 2009; RUIZ e CHIACCHIO, 2004; ROTTA, 2011; DIAS et al., 2012; MORAIS, 2013).

Seu uso é proposto para dias alternados durante o primeiro mês, duas vezes por semana no segundo e uma vez por semana durante quatro meses (SIDRIM e ROCHA, 2004). Quando utilizado sem associação com outra terapia, o índice de cura é baixo (9 a 51,8%) (MORAIS, 2013). Os efeitos adversos mais comuns são prurido, queimação, dor e irritação (ROTTA, 2011).

5.2.5.1.2 AMOROLFINA 5%

A amorolfina 5% possui atividade fungicida e fungistática, inibindo as enzimas 14-alfa redutase e 7-delta-8-isomerase, bloqueando a biossíntese do ergosterol, impedindo a formação da membrana celular do fungo (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; SIDRIM e ROCHA, 2004; DIAS et al., 2012; MORAIS, 2013). Possui ação contra fungos dermatófitos, fungos não-dermatófitos e leveduras (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; MORAIS, 2013). Mesmo pequenas concentrações que alcançam o leito ungueal são capazes de inibir o crescimento da maioria de espécies de dermatófitos (MORAIS, 2013).

O esmalte é uma solução transparente que deve ser aplicado uma a duas vezes por semana, durante seis meses para as unhas das mãos e de nove meses a um ano e meio para as unhas dos pés (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; SIDRIM e ROCHA, 2004; DIAS et al., 2012; MORAIS, 2013). A possibilidade de cura nas unhas das mãos é de 40% e nas unhas dos pés de 60% (ROCHA e SIDRIM e ROCHA, 2004).

A amorolfina apresenta como efeitos adversos a dermatite de contato, prurido, descamação, dor e ardência (SIDRIM e ROCHA, 2004; ROTTA, 2011).

5.2.5.2 TERAPIA SISTÊMICA

Quando ocorre o envolvimento da matriz ungueal, a terapia sistêmica é indicada. Os medicamentos utilizados são mais eficazes, porém apresentam efeitos colaterais e riscos de interações medicamentosas (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

A terbinafina, itraconazol e fluconazol são os medicamentos sistêmicos mais indicados para o tratamento da onicomicose (LAMB, 2011; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

5.2.5.2.1 TERBINAFINA

A terbinafina é um fungicida lipossolúvel que atua bloqueando a biossíntese do ergosterol. Muito efetiva contra dermatófitos, como *Trichophyton rubrum*, porém contra fungos não dermatófitos e espécies de *Candida*, possui menor efetividade. Após a interrupção do tratamento, os níveis da droga na unha podem persistir até seis meses (MAIFREDE, 2009; ROTTA, 2011; DIAS et al., 2012; FREITAS, 2012). É a droga de escolha devido a sua eficácia (80-90% de resposta terapêutica para as unhas das mãos e 70-80% para as unhas dos pés). Testes *in vitro* e *in vivo* apresentam a superioridade da terbinafina em relação ao itraconazol (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; MAIFREDE, 2009; DIAS et al., 2012).

A terbinafina tem como efeitos adversos a perda de apetite, diarreia, dor abdominal, náuseas, hepatotoxicidade, artralgia, cefaléias, urticária, além de ser contra indicada a pacientes grávidas e amamentando, crianças e em pacientes que apresentam doença hepática. Apresenta interações medicamentosas com cafeína, anticoagulantes orais, niacina, teofilina, ciclosporinas, fenobarbital, rifampicina, cimetidina e terfenadina (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; FREITAS 2012).

5.2.5.2.2 ITRACONAZOL

O itraconazol é uma droga fungistática, pois o crescimento do fungo é interrompido devido à inibição da enzima lanosterol 14-demetilase, responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol. Essa inibição faz com que ocorra acúmulo na membrana celular fúngica de esteróis tóxicos, acarretando em maior rigidez, inibindo assim, o crescimento do fungo. A administração é de 400mg/dia durante uma semana, a cada mês, por três meses (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; ROTTA, 2011; DIAS et al., 2012; FREITAS, 2012).

O Itraconazol apresenta como principais efeitos adversos dor abdominal, flatulência, náuseas, vômitos, erupções cutâneas, rinite, sinusite e toxicidade hepática. Possui inúmeras interações medicamentosas, como exemplo com a amitriptilina, anticoagulantes orais, bloqueadores do canal de cálcio, hipoglicemiantes orais, rifampicina, fenobarbital, midazolam e outras (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; FREITAS, 2012).

O itraconazol é contra indicado para pessoas com insuficiência renal e/ou hepática, neuropatia periférica, em mulheres grávidas ou amamentando, em idosos e crianças (ROTTA, 2011; DIAS et al., 2012; FREITAS, 2012).

5.2.5.2.3 FLUCONAZOL

É um fármaco fungistático, hidrossolúvel, o que facilita sua penetração ungueal. É eficaz contra maioria das espécies de *Candida spp.* A dosagem utilizada está entre 150 a 450mg. Estudos sobre a eficácia são conflitantes (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; DIAS et al., 2012; FREITAS, 2012). Utilizado no tratamento de pacientes imunossuprimidos (FREITAS, 2012).

O Fluconazol apresenta como desvantagem o custo elevado e efeitos adversos como a diarreia, flatulência, náuseas, dor abdominal, vômitos, alopecia, cefaléia, edema facial, prurido e toxicidade hepática. Apresenta interações medicamentosas com anticoncepcionais orais, hidantoína, rifampicina, hipoglicemiantes orais, anticoagulantes orais, bloqueadores de canais de cálcio e outras. É contra indicado a pacientes que possuem disfunção hepática, na gravidez e amamentação (RUIZ e CHIACCHIO, 2004; FREITAS, 2012).

5.2.5.3 TERAPIA COMBINADA

Alguns estudos apontam que melhores resultados no tratamento de onicomicose, como a diminuição do tempo de tratamento e maiores chances de cura, são obtidos quando há associação entre o tratamento tópico e oral. Entre as indicações da terapia combinada estão a forma distrófica total, a hiperkeratose ungueal com espessura maior de 2 mm e resistência ao tratamento monoterápico. Em cada caso é analisada a associação de medicamentos de ação sistêmica e tópica e, geralmente, são associados medicamentos que possuem mecanismos de ação distintos (SIDRIM e ROCHA, 2004; RUIZ e CHIACCHIO, 2004; DIAS et al., 2012; OLIVEIRA, 2014).

Pacientes imunossuprimidos e diabéticos geralmente fazem uso de vários medicamentos e o uso de antifúngicos pode causar interações medicamentosas indesejáveis (MORAIS, 2013). Mesmo com uso correto dos medicamentos no tratamento da onicomicose, 20% não obtém a cura (COPELO, 2010).

Nos dias atuais existe uma maior quantidade de opções de antifúngicos, porém é necessário o estudo de novos medicamentos, que sejam menos tóxicos e mais eficazes (LIMA et al., 2007). Os medicamentos utilizados na terapia antifúngica apresentam efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade. O uso indiscriminado de antifúngicos e a não adesão ao tratamento, resultam no aumento da resistência de espécies fúngicas e ao fracasso terapêutico (BERGOLDI e GEORDIADIS, 2004; MARTINS et al., 2007; ALMEIDA et al., 2009; MENEZES et al., 2009; PERES et al., 2010; FREITAS, 2012; SCHMITT et al., 2012; MORAIS, 2013; HECK et al., 2013).

5.3 TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD)

A terapia fotodinâmica utiliza um agente fotossensibilizante, uma fonte de luz de determinado comprimento de onda e oxigênio (DONNELLY et al., 2008). Para que ocorram danos à célula alvo é necessário avaliar o tipo de fotossensibilizante a utilizar, a dose, o tempo entre sua administração e a aplicação da radiação, o tipo de irradiação utilizada e a quantidade de oxigênio disponível na região (MORITZ, 2014). Um agente fotossensibilizante é um corante que pode ser administrado por via intravenosa ou por via tópica. No tratamento das micoses superficiais, o agente fotossensibilizante se acumula preferencialmente no tecido alvo. É incidida uma luz visível (400-700nm) com comprimento de onda adequado com o fotossensibilizador (FS) utilizado, desencadeando efeito oxidativo e morte do alvo (CALZAVARA-PINTON et al., 2007; ISSA E AZULAY, 2010; RODRIGUES, 2012).

As células saudáveis, em geral, não sofrem danos, pois o efeito tóxico ocorre somente quando o FS é irradiado pela luz, portanto, a aplicação da luz de forma focada e o acúmulo seletivo do FS no alvo restringem o seu efeito em células saudáveis (MARINHO, 2006).

O uso da combinação de luz e fotossensibilizantes foi registrado há quatro mil anos, no Egito antigo quando o portador de vitiligo ingeria plantas e se expunha à luz solar. Era uma reação química que ocorria devido aos psoralenos presentes nas plantas. Mas somente a partir de 1900 quando um estudante de medicina, Oscar Raab, ao estudar tratamentos da malária, percebeu que o organismo celular *Paramecium caudatum* morria quando exposto a luz do sol e na presença do corante acridina e eosina. Raab observou que o efeito foi causado pela transferência de energia da luz para o produto químico (MACHADO, 2000; ACKROID et al., 2001; HOCKBERGER, 2002; SILVA et al., 2009; FLORES, 2012).

Nessa época havia a necessidade de um tratamento menos invasivo para câncer de pele, então no ano de 1903, Von Trappeiner utilizou o corante eosina com exposição à luz. Em 1907, Trappeiner passou a demonstrar a exigência de oxigênio em reações de fotossensibilidade criou o termo “reação fotodinâmica”, pois observou que não era somente a luz que produzia efeitos tóxicos, prevendo aplicações de substâncias fluorescentes na medicina (ACKROID et al., 2001; SIMPLÍCIO et al., 2001; PERUSSI, 2007; FLORES, 2012).

No ano de 1925, Policard estudou a interação de porfirinas com tecidos, especialmente os com tumores malignos. Observou que os tecidos alterados são alvos para as porfirinas e que são atóxicas quando na ausência de luz visível (SIMPLÍCIO et al., 2001; FLORES, 2012). Esses corantes eram capazes de atacar protozoários, fungos e bactérias. A aplicação da TFD em doenças infecciosas sofreu um grande revés com a descoberta dos antibióticos na década de 1940. Com o sucesso do uso de sulfonamidas e da penicilina na Segunda Guerra, a aplicação da técnica foi abandonada (PERUSSI, 2007; KHARKWAL et al., 2011).

No final da década de 60, Lipson tratou um caso de câncer de mama com hematoporfirina e luz visível, marcando o início da terapia fotodinâmica como tratamento alternativo para o câncer (SIMPLÍCIO et al., 2001; FLORES, 2012).

Na década de 70, Thomas Dougherty desenvolveu o Photofrin II. Porém eram necessárias melhorias deste composto e a busca de novas substâncias culminando com a segunda geração. As ftalocianinas são fotossensibilizadores da nova geração, que devido à sua maior lipofilicidade, apresentam melhor ação da terapia fotodinâmica (SIMPLÍCIO et al., 2001; TOMAZINE et al., 2007).

A técnica foi abandonada devido à obtenção de cura com métodos mais simples e a falta de estudos. No ano de 1990, Kennedy e seus colaboradores utilizaram o ácido 5- delta aminolevulínico (5-ALA) como precursor da protoporfirina IX, um fotossensibilizante endógeno que possui facilidade de inativação (TOREZAN et al., 2009; ISSA E AZULAY, 2010). No fim da década

de 1990, foi sintetizado um derivado do 5-ALA, o metilaminolevulinato, com maior especificidade para o tecido tumoral e com maior penetração por se tratar de um composto lipofílico (TOREZAN et al., 2009).

O crescimento de infecções hospitalares por bactérias resistentes a medicamentos e o aumento dos casos de AIDS levaram ao retorno da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PERUSSI, 2007; DONNELLY et al., 2008). Apesar de mais de cem anos de descoberta, o uso e progresso da TFD têm sido lentos, mas com o aumento da resistência aos antibióticos tem havido um interesse renovado em terapias alternativas antimicrobianas (KHARKWAL et al., 2011). Em países mais desenvolvidos, a terapia fotodinâmica tem sido muito utilizada (MACHADO, 2000). Pode ser utilizada para tratamento dermatológico, oftálmico, oncológico, microbiológico e outros (RIBEIRO et al., 2007; MORITZ, 2014).

5.3.1 MECANISMO DE AÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) só é eficaz na combinação de luz e fármaco fotossensibilizante. Isoladamente não causam danos aos tecidos e aos microorganismos. Na ausência de luz, as moléculas estão no estado energético fundamental (S_0). Na presença de luz o FS absorve a energia luminosa e as moléculas são excitadas, ficam instáveis e muito reativas, passando para o estado de maior energia (S_1). Elas tendem a voltar para o estado fundamental, de maneira espontânea, emitindo luz por fluorescência ou gerando calor, liberando a energia absorvida (DONNELLY et al., 2008; FLORES, 2012; RODRIGUES, 2012). Ou podem transferir essa energia através de hidrogênio ou elétrons para moléculas próximas, no qual dois tipos de reações podem ocorrer. A reação do tipo I ocorre transferência de elétrons e a reação do tipo II produz o oxigênio singleto (MACHADO, 2000; RODRIGUES, 2012).

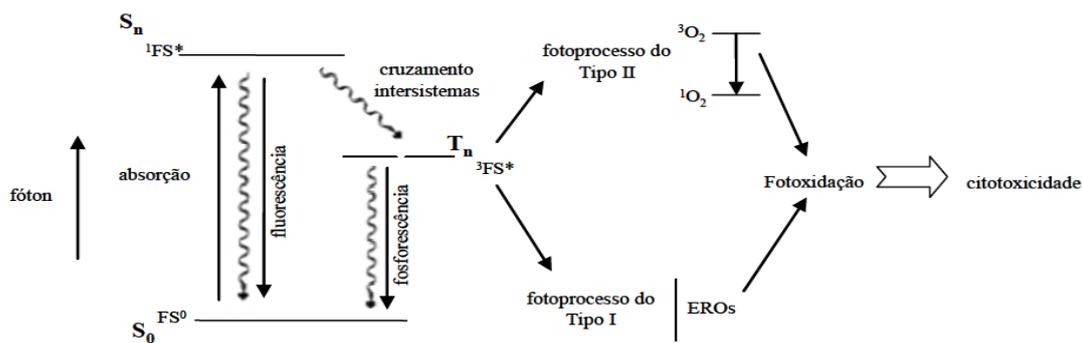


FIGURA 7- Mecanismos de ação da terapia fotodinâmica. Mecanismo tipo I com a produção de espécies reativas de oxigênio e mecanismo tipo II com a formação do oxigênio singleto. Fonte: RODRIGUES, 2008.

Como representado na FIGURA 7, no mecanismo tipo I, há interação entre moléculas do fotossensibilizador em seu estado excitado, com moléculas próximas, preferencialmente o oxigênio e nitrogênio. Há produção de radicais ou íons radicais que reagem de forma instantânea com o oxigênio, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) sendo eles, a hidroxila, radical superóxido e peróxido de hidrogênio e na presença de óxido nítrico pode ser gerado peroxinitrito. A produção direta ou indireta de espécies citotóxicas irá oxidar várias biomoléculas culminando em morte celular (RIBEIRO et al., 2007; PIRES, 2012; RODRIGUES, 2012; SILVA, 2013). As reações do tipo I não necessitam obrigatoriamente do oxigênio para causar danos celulares (DONNELLY et al, 2008).

Há alteração do transporte entre os meios intra e extracelular, pois a oxidação causada pelos EROS causa danos às membranas plasmáticas e organelas celulares como mitocôndrias, lisossomos e danos ao DNA que são os principais alvos da terapia (MARINHO, 2006; PERUSSI, 2007; ISSA e AZULAY, 2010).

No mecanismo tipo II, também demonstrado na FIGURA 7, ocorre a transferência de energia do fotossensibilizador no estado excitado para o oxigênio no estado tripleto fundamental, formando o oxigênio singleto (1O_2), altamente reativo. O oxigênio tripleto (3O_2) é encontrado em qualquer célula e é a forma estável e fundamental da molécula de oxigênio, sendo pouco reativo. O

dano celular é causado pelo oxigênio singleto, pois esse é capaz de reagir com muitos compostos orgânicos insaturados como, por exemplo, a membrana celular que possui lipídios insaturados, e ocorrem alterações na permeabilidade das membranas celulares. Podem ocorrer reações de oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. O resultado das reações é a destruição da célula alvo por apoptose ou necrose. O mecanismo tipo II é considerado o principal processo que causa dano foto-oxidativo na célula alvo (MACHADO, 2000; ARAÚJO et al., 2003; PIRES, 2012; RODRIGUES, 2012; SILVA, 2013).

O oxigênio singleto produzido possui tempo de vida muito curta e pequena difusão e logo é desativado, o que explica a seletividade do dano no tecido que concentra o fotossensibilizante (AKROYD et al., 2001; PIRES, 2012). Não é necessária a destruição do fotossensibilizador, podendo este retornar a seu estado fundamental, sem alteração química, por fosforescência (DONNELLY et al., 2008).

Uma grande vantagem dessa terapia usada de forma antimicrobiana é o fato de que os microorganismos não apresentam resistência contra o oxigênio singleto e as espécies reativas de oxigênio, pois são agentes oxidantes não-específicos (PERUSSI, 2007; PIRES, 2012).

Parâmetros devem ser avaliados para o sucesso da terapia fotodinâmica antimicrobiana. Para a fonte de luz é importante a dose de energia, comprimento de onda, tipo intersticial ou superficial e para o fotossensibilizador, a iluminação, via de administração e o tipo de concentração (PIRES, 2012).

O fotossensibilizador deve apresentar toxicidade baixa no escuro, boa seletividade para acumular nas células alvo e ser rapidamente eliminado do corpo. A fonte de luz deve ser monocromática e na faixa de absorção do fotossensibilizador para não ocorrer reações adversas e diminuição da eficácia.

É importante o conhecimento da lesão (vascularização, interação com outros tecidos) para o cálculo adequado da dose de energia a ser utilizada e a condição clínica do paciente (MAROTTI, 2008).

5.3.2 FONTES DE LUZ

Para que a terapia fotodinâmica seja eficaz, é necessária uma fonte de luz, que produzirá energia para gerar oxigênio singleto (WAINWRIGHT, 2004). A escolha da fonte de luz irá depender daquela que possui maior quantidade de luz na absorção máxima do fotossensibilizador, além do menor custo e com mínimos efeitos térmicos (CARNEIRO E CATÃ, 2012).

As primeiras fontes de luz eram as lâmpadas convencionais que apresentavam desvantagens como emissão policromática e não coerente, além de aquecimento e não controle da irradiação (AMARAL et al., 2010). Se a fonte de luz não apresentar monocromaticidade, ou seja, apenas um comprimento de onda, uma parte da energia será depositada no tecido, diminuindo a eficácia da terapia e podendo causar reação adversa como o aquecimento (FERREIRA, 2003).

A fonte de luz é capaz de excitar o fotossensibilizador, desencadeando a reação. Para uma boa aplicação da técnica, é importante observar a localização e o tipo celular da lesão e a dosagem do agente fotossensibilizante. Uma limitação da TFD é o espalhamento e a perda de luz da direção do feixe de luz e isso ocorre pelo fato do tecido biológico ser heterogêneo (CASTANO, 2004). Os cromóforos teciduais (hemoglobina, mioglobina e citocromos) são os responsáveis pela absorção da luz. A hemoglobina absorve luz nos comprimentos de onda entre 400 e 600nm. É a proteína no sangue que mais absorve luz, por isso, os comprimentos de onda terapêuticos devem ser maiores que 600nm para que o tecido alvo seja atingido (CAPELLA e CAPELLA, 2003; MARINHO, 2006).

O aspecto mais importante na escolha da fonte de luz é a capacidade de excitar o fotossensibilizador e possuir mínimo efeito adverso nas células-alvo (WAINWRIGHT, 2000; RODRIGUES, 2012).

5.3.2.1 LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*)

O laser de baixa potência, também conhecido como laser terapêutico, ao contrário dos lasers de alta potência, não tem a capacidade de descontaminação. Porém se associado a uma substância fotossensibilizadora, na presença de luz, produz espécies reativas de oxigênio capazes de atacar vírus, bactérias e fungos (KARU, 1989; MAROTTI, 2008).

A terapia fotodinâmica apresentou uma revolução quando lasers equipados com fibras ópticas tornaram possível a distribuição da luz em quase todas as partes do corpo humano (RODRIGUES, 2012). É uma forma de radiação bem tolerada pelos tecidos, sendo altamente concentrada (HENRIQUES et al., 2008). Possui monocromaticidade (apenas um comprimento de onda), a luz propaga-se como um feixe paralelo (colimada), permitindo a concentração da energia em um ponto focal e coerente (MARINHO, 2006; MAROTTI, 2008).

Os LASERs são úteis no tratamento de tumores internos e pequenas lesões, pois a emissão de luz é dada de forma monocromática e focada, além de causar danos mínimos ao tecido vizinho sadio. A dosagem de luz é fácil de calcular e a luz pode ser passada através de fibra óptica para tratamento (AKROYD et al., 2001; KALZAVARA-PINTON, 2007; QIANG et al., 2006; AMARAL et al., 2010).

A emissão de radiação do LASER é estimulada, ao contrário do LED que o mecanismo de emissão da radiação é espontâneo. O LASER possui maior custo por apresentar um desempenho superior, sendo assim, menos viável que o LED. Para a geração de luz, o LASER necessita de grande quantidade de energia, diferentemente do LED (SILVA, 2013).

Para a eficácia da terapia fotodinâmica é necessária a ressonância entre os fotossensibilizantes e o comprimento de onda da fonte de luz, por exemplo, os lasers de Hélio-neon (He-Ne) juntamente com azul de metileno e azul de toluidina atuam na redução microbiana de várias culturas de fungos e bactérias (WILSON et al., 1992; CARNEIRO E CATÃO, 2012).

Os LASERs possuem monocromaticidade, o que diminui a quantidade de comprimentos de ondas possíveis para que ocorra o processo de transferência de energia. Os LEDs são equipamentos mais práticos e baratos, além de permitirem tratamento de áreas maiores de superfície cutânea (ISSA E AZULAY, 2010; RIBEIRO E FLORES, 2005; CARNEIRO E CATÃO, 2012).

O uso das luzes LED possui vantagens, pois causa a eliminação de microorganismos a um baixo custo, apresenta segurança para paciente e operador e necessita de tecnologia simples, além de ser eficaz para grande parte dos fotossensibilizadores disponíveis no mercado. A utilização do LASER equipado com fibras ópticas foi um avanço por permitir a distribuição da luz em quase todos os sítios do corpo humano (WAINWRIGHT, 2000; LUKSIENE, 2003; JORI, 2004; RODRIGUES, 2008). Para a eficácia do uso clínico dos lasers, o comprimento de onda, tempo de exposição e tipo de alvo são importantes (DIAS et al., 2012).

5.3.2.2 LED (*Light Emitting Diodes*)

Quando conectados a um circuito, os diodos emitem luz. Em português são chamadas de lâmpadas de diodo. As bandas de luz são estreitas, estão entre 20-50nm. Possuem meia vida longa e são de fácil uso. Promovem iluminação homogênea (AGARWAL et al., 1991; WALSH et al., 2003; ISSA e AZULAY, 2010).

Necessitam de pouca energia para geração de luz e o mecanismo espontâneo de radiação é predominante. Diferenciam-se dos lasers por possuírem largo espectro de luz não-coerente e não colimada, com maior divergência e diferenciam-se das luzes halógenas por apresentarem aproveitamento melhor devido ao espectro de emissão mais estreito e maior monocromaticidade (WALSH, 2003; AMARAL et al., 2010; SILVA, 2013).

5.3.3 FOTOSSENSIBILIZANTES

Os fotossensibilizantes são substâncias inativas no estado fundamental, capazes de absorver luz na região do visível (400-700nm) (JORI, 2006). São excitados quando expostos à radiação em determinados comprimentos de onda, ocorrendo transferências de energia, culminando com a formação de espécies reativas de oxigênio e morte celular (CALZAVARA-PINTON et al., 2007; ISSA E AZULAY, 2010; RODRIGUES, 2012).

No ano de 1960, Lipson, ao combinar derivados de hematoporfirina e luz, obteve sucesso no tratamento de câncer de mama. Em 1976, foram realizados estudos em pacientes com câncer de bexiga utilizando hematoporfirina injetável (MÜLLER, 2006; SILVA et al., 2009).

Um fotossensibilizador ideal deve apresentar tempo de meia-vida curta, capacidade de ligar-se especificamente ao alvo (célula ou microorganismo), baixa toxicidade no escuro, possuir curto intervalo de tempo entre a administração e absorção pelos alvos, ser rapidamente eliminado do corpo e alta capacidade de produção de oxigênio singlete (KALKA et al., 2000; MAROTTI, 2008; RODRIGUES, 2012).

Alguns fotossensibilizantes são economicamente vantajosos, pois os materiais necessários para sua preparação existem em grande quantidade na natureza, não necessitando da síntese química total. Para a terapia local, é ideal que o fotossensibilizador apresente baixa toxicidade na ausência de luz e para a terapia sistêmica que absorva luz na região do vermelho ou infravermelho (MÜLLER, 2006).

Há um crescente interesse no desenvolvimento de novos fotossensibilizantes, pois essas substâncias possuem função no controle de microorganismos e no tratamento de tumores malignos (WAINWRIGHT et al., 2010).

5.3.3.1 PORFIRINAS

São pigmentos de coloração roxa, que são importantes em vários processos biológicos como, por exemplo, na fotossíntese. Recentemente têm sido empregadas na terapia fotodinâmica (CRUZEIRO, 2014).

As porfirinas representaram a 1ª geração de fotossensibilizantes. Em muitos países, foi utilizado o Photofrin®, uma mistura complexa de oligômeros de hematoporfirina sendo o primeiro fotossensibilizante aprovado e regulamentado para ser usado como coadjuvante no tratamento de diversos tipos de câncer. Possui alguns pontos negativos como sensibilidade da pele e necessidade de doses elevadas de luz devido à baixa absorção no comprimento de onda de 600-800nm. O paciente deve evitar exposição solar por aproximadamente quarenta dias (KATSAMBAS e NICOLAIDO, 1996; RIBEIRO et al., 2007; SILVA et al., 2009; MORITZ, 2014).

5.3.3.2 FTALOCIANINAS

As ftalocianinas pertencem à segunda família de fotossensibilizantes. Seu desenvolvimento ocorreu devido aos problemas apresentados pelas hematoporfirinas. Possuem coloração azul ou verde intenso, muito utilizadas em indústrias automobilísticas, na oftalmologia e na terapia fotodinâmica (CRUZEIRO, 2014). Dentre as vantagens pode-se citar a alta absorção entre 650 a 800nm, importante faixa na transmissão de luz pelos tecidos e diminuição na fotossensibilização sistêmica devido à eliminação mais rápida do organismo, maior produção de oxigênio singlete e baixa toxicidade *in vitro* (SCHUTIMAKER et al., 1996; CHATTERJEE et al., 2008; RODRIGUES, 2012; MORITZ, 2014).

5.3.3.3 ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA)

O uso do 5-ALA tópico na TFD iniciou-se em 1990 com Kennedy e colaboradores e foi aprovado em 1999 pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de lesões de ceratoses actínicas (ISSA E AZULAY, 2009; TOREZAN et al., 2009). Segundo Silva e colaboradores, 2009, o ácido aminolevulínico (ALA) é o mais utilizado na TFD para tratamento de

câncer de pele não-melanoma, sendo o princípio ativo dos medicamentos Levulan® e Kerastick®.

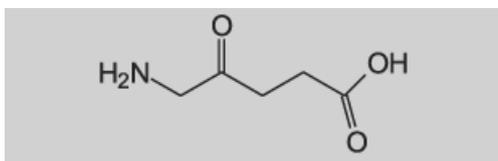


FIGURA 8- Estrutura do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000200004

O ALA é um agente hidrofílico que consegue penetrar na pele por pinocitose (ISSA E AZULAY, 2009). O princípio ativo é mais eficaz quando está presente entre 10 a 20% nas formulações tópicas. Possui administração por via tópica, oral ou endovenosa.

5.3.3.4 METI-LAMINOLEVULINATO (MAL)

O metilaminilevulinato (MAL) é um derivado do ALA, porém mais lipofílico e com maior capacidade de penetração na pele. Quanto mais lipofílico o fotossensibilizante, maior penetração nas células, pois são captados diretamente pela membrana plasmática (RIBEIRO et al., 2007; ISSA E AZULAY, 2009). Foi sintetizado no fim da década de 1990. Assim como o ALA, o MAL é um pró-fármaco e é convertido em Pp IX pelo ciclo do HEME. Essa conversão ocorre três horas após a aplicação a partir desse tempo é aplicada luz visível que está entre 570 e 670nm. O creme contém 16% do princípio ativo (SZEIMIES et al., 2002; PARISER et al., 2008; SILVA et al., 2009). Os medicamentos contendo ALA e MAL são importados, o que aumenta o custo, sendo um obstáculo para maiores estudos na TFD (SILVA et al., 2009).

5.3.3.5 CLORINAS

As clorinas fazem parte da terceira família de fotossensibilizantes. A meta-tetra hidroxifenilclorina, que possui o Foscan® como nome comercial, é derivado de clorina e possui menor fotossensibilidade cutânea do que as porfirinas (ALLISON et al., 2006). Apresentam maior produção de oxigênio singlete, e assim como as ftalocianinas, possuem comprimentos de onda

maiores (650-660nm) que as porfirinas (610-630 nm), aumentando a eficácia da TFD (PERUSSI, 2007; MORITZ, 2014).

A degeneração macular da retina, doença responsável por 80% dos casos de cegueira, pode ser tratada com Visudyne®, uma benzoporfirina que pertence à família das clorinas (SIMPLÍCIO et al., 2001; PERUSSI, 2007).

5.3.3.6 FENOTIAZÍNICOS

Os fenotiazínicos são utilizados no tratamento de tumores e no combate a microorganismos (HARRIS et al., 2006). Os fotossensibilizantes pertencentes a essa classe não estão presentes na natureza e são totalmente sintéticos. O azul de metileno e o azul de toluidina são exemplos desse grupo (HAMBLIN E HASAN, 2004; RODRIGUES, 2012).

A ação dos fenotiazínicos ocorre na membrana externa e na membrana plasmática das células alvo, inativando proteínas e enzimas, modificando lipídios e polissacarídeos, culminando com a morte da célula. Também podem causar danos ao serem internalizados, atingindo vários sítios intracelulares durante a fotossensibilização. Além disso, produzem oxigênio singlete no meio extracelular, que causa danos à membrana (RODRIGUES, 2012).

O azul de metileno possui propriedade antimicrobiana, sendo eficaz contra bactérias resistentes a vários antibióticos (PERUSSI, 2007). Na odontologia, são muito utilizados no tratamento da periodontite e no combate de micoses orais causadas por *Candida albicans* e na descontaminação endodôntica (LONGO E AZEVEDO, 2010; RODRIGUES, 2012; SENNA, 2012).

O azul de metileno possui ação contra tumores de esôfago, câncer de bexiga, no tratamento da psoríase e na desinfecção viral do sangue. O comprimento de onda na faixa de 600-660nm é importante, pois permite a penetração da luz nos tecidos de forma eficiente (PERUSSI, 2007; RODRIGUES, 2012). É um ótimo fotossensibilizador com efeito fungicida e que apresenta baixa toxicidade para humanos (RODRIGUES, 2012; SENNA, 2012).

5.3.3.7 XANTENOS

Rosa de Bengala é um corante usado no diagnóstico de doenças oftálmicas. É eficaz contra vírus, bactérias e protozoários (SCHAFER et al., 2000). A maior parte (80%) é do mecanismo tipo II, que resulta na formação do oxigênio singleto, quando está sob irradiação em 532nm. Uma alternativa para a desinfecção da água, inativando *Escherichia coli*, é a utilização de corantes como Rosa de Bengala, Eosina e Azul de metileno (PERUSSI, 2007). O corante eritrosina possui atividade contra bactérias orais e é um fotossensibilizador com ótimo potencial como tratamento para o biofilme de placas orais (WOOD et al., 2006).

5.3.3.8 OUTROS FOTOSSENSIBILIZANTES

Outros fotossensibilizantes são importantes na TFD. A Riboflavina pode ser utilizada na desinfecção do sangue, sendo um produto vantajoso por não apresentar toxicidade (SOUZA et al., 2005). A hipericina utilizada na TFD possui atividade antitumoral, no tratamento de psoríase e outras doenças de pele (AGOSTINIS et al., 2002).

Os fotossensibilizantes pertencentes aos grupos das porfirinas, ftalocianinas, corantes fenotiazínicos e o ácido aminolevulínico são importantes no combate à dermatófitos e leveduras (CALZAVARA-PINTON et al., 2007). Existem atualmente muitos fotossensibilizantes para serem utilizados em TFD. O problema está na dificuldade na escolha daquele que é mais eficaz para determinada doença e na falta de estudos clínicos (MÜLLER, 2006).

5.4 USOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD)

Muitas são as utilidades da terapia fotodinâmica. Podemos citar o tratamento de câncer de diversas partes do corpo, em oftalmologia, psoríase, micoses, doenças bacterianas e muitas outras. Vários estudos têm

demonstrado que a TFD é eficaz no combate a vírus, bactérias e fungos (DONNELLY et al., 2008; KHARKWAL et al., 2011). A terapia é muito útil quando combinada com outras técnicas na recorrência do câncer de pele, mama e boca e como redutora de tamanho do câncer antes da cirurgia, além do uso após cirurgia como método profilático (SIMPLÍCIO et al., 2001; FERREIRA, 2003).

A degeneração macular da retina atinge 40% das pessoas acima de 75 anos. Essa doença é responsável por 80% dos casos de cegueira. O medicamento benzoporfirina (Visudyne®) é utilizado na terapia fotodinâmica para o tratamento da degeneração macular da retina. É um tratamento mais eficaz do que o laser térmico que causa queima parcial da retina e possíveis reincidências (SIMPLÍCIO et al., 2001).

Bactérias, vírus e fungos também são alvos da terapia fotodinâmica. No mundo todo existe grande preocupação quanto à resistência desses micro-organismos. É necessário encontrar terapias alternativas, uma delas é a TFD, na qual o fotossensibilizador é aplicado no local, tendo poucos efeitos nas células sadias, e reduz drasticamente a população microbiana. As fontes de luz utilizadas são de tecnologia simples, baixo custo e baixo risco para o operador e o paciente (PERUSSI, 2007; RODRIGUES, 2012).

5.4.1 DESINFECÇÃO DO SANGUE

A bactéria *Yersinia enterocolitica* pode trazer prejuízos aos eritrócitos que estão estocados a 4°C. A terapia fotodinâmica é utilizada para a descontaminação do sangue estocado com o uso de azul de metileno e luz com comprimento de onda de 615-645nm. Porém, pode causar hemólise se o sangue ficar estocado por longos períodos (WAGNER et al., 2002; PERUSSI, 2007).

5.4.2 PARASITAS PATOGÊNICOS HUMANOS

O protozoário *Plasmodium falciparum*, responsável pela malária, e o *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas podem ser mortos pela TFD (PERUSSI, 2007). A TFD também se mostrou eficaz em tratamentos de leishmaniose cutânea (KHARKWAL et al., 2011).

5.4.3 TERAPIA FOTODINÂMICA NA DERMATOLOGIA

Existem muitos estudos que demonstram a TFD com valor terapêutico para tratamento de várias dermatoses. Pode-se citar o tratamento da acne, verrugas virais, leishmaniose, hiperplasia sebácea, esclerodermia e muitas outras (ISSA e AZULAY, 2009; TOREZAN et al., 2009). A TFD pode ser utilizada no tratamento de queimaduras, apresentando menos toxicidade em relação a antibióticos tópicos (PERUSSI, 2007).

5.4.4 ACNE

O primeiro ensaio clínico relatado utilizando ALA no tratamento da acne foi por Hongcharu e colaboradores, utilizando uma fonte de luz de banda larga 550-570 nm. Desde então, tem havido uma série de ensaios clínicos com sucesso no tratamento da acne com ALA com diferentes fontes de luz e diferentes regimes (KHARKWAL et al., 2011).

No tratamento da acne, a terapia causa diminuição do tamanho e da função da glândula sebácea, sendo fototóxica para os folículos sebáceos, diminuindo a produção de sebo (ISSA E AZULAY, 2009). É uma boa opção, pois o uso da isotretinoína pode causar vários efeitos colaterais como ressecamento de pele, lábios, olhos, mucosa oral e nasal, descamação da pele, visão noturna fica comprometida e constipação intestinal (BRITO et al., 2010).

Apresenta maior adesão do paciente ao tratamento por ser de curta duração e não causar resistência bacteriana. Estudos realizados demonstraram que a terapia foi eficaz na redução da acne e novas lesões só apareceram após seis meses da terapia (TOREZAN et al., 2009).

5.4.5 FOTOREJUVENESCIMENTO

No ano de 2007, Zane e colaboradores avaliaram o uso do MAL (cloridrato de metilaminolevulinato) e luz contínua vermelha (LED 635 nm) no tratamento da pele danificada pelo sol. Os resultados após duas sessões foram a cura de 89% das queratoses actínicas, aumento da espessura da pele e redução dos danos causados pelo sol (TOREZAN et al., 2009).

Tem sido demonstrado melhora no aspecto da pele (textura, pigmentação e rugas finas) quando se utiliza a TFD. Além disso, é um procedimento menos invasivo (ISSA e AZULAY, 2010).

A queratose actínica é uma lesão escamativa e avermelhada que aparece na pele em áreas expostas ao sol, acometendo adultos e idosos, podendo evoluir para câncer de pele (ACKROYD et al., 2001). A TFD pode ser utilizada nesse tipo de lesão. Em estudos clínicos, foi observado resposta de 80% a 100% ao utilizar o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), nas lesões com exposição à luz que ativa o 5-ALA. Normalmente apenas duas sessões de TFD produzem ótimos resultados, causando pouco dano ao tecido normal (FRITSCH et al., 1998 ; BRASIL, 2014).

5.4.6 TERAPIA FOTODINÂMICA NO CÂNCER

No ano de 1972, a terapia fotodinâmica no tratamento de câncer foi proposta pela primeira vez por Diamond e colaboradores ao relatar uma nova abordagem de tratamento para tumores cerebrais e outras neoplasias e em 1975 Dougherty e colaboradores relataram a cura completa de tumor de

origem animal. Nesse mesmo ano, um urologista chamado Kellu, demonstrou a destruição de células tumorais de bexiga humana transplantadas para ratos(ACKROYD et al., 2001).

A terapia fotodinâmica é cada vez mais utilizada para o tratamento de câncer de pele, queratoses actínicas, carcinoma basocelular superficial, doença de Bowen e tumores malignos (FRITSCH et al., 1998; TOREZAN et al., 2009). A maior seletividade dos fotossensibilizadores pela célula tumoral pode ser explicada pelo fato dessa apresentar membrana com permeabilidade alterada, diminuição da drenagem linfática, baixa vascularização, diminuição do pH, maior metabolismo celular, maior número de receptores de lipoproteína de baixa densidade(BROWN et al., 2004; RIBEIRO et al., 2007; ISSA e AZULAY, 2009; MORITZ, 2014). A emissão da radiação deve ser acima de 600nm (RIBEIRO et al., 2007).

O uso tópico das formulações é uma boa opção, pois permite que o tecido canceroso seja destruído sem causar danos ao tecido periférico normal e fotossensibilização sistêmica. Na TFD a luz pode ser dirigida para qualquer parte do corpo através de fibras ópticas e endoscopia. Trata-se de uma terapia não invasiva, que não possui dose limite como a radioterapia, pode ser realizada em ambiente ambulatorial, não possui efeitos secundários e cicatrizes, sendo assim, mais vantajosa em relação à radioterapia e à cirurgia (SILVA et al., 2009;BROWN et al., 2004). Portanto, a TFD no tratamento do câncer possui muitas vantagens, dentre elas as altas taxas de cura, boa seletividade, bons efeitos estéticos e poucos efeitos adversos (SILVA et al., 2009).

5.5 TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA

5.5.1 VÍRUS

Recentemente vários ensaios clínicos com TFD foram realizados contra as infecções virais. A terapia fotodinâmica sistêmica ou tópica no tratamento do papiloma vírus humano (HPV) tem sido eficaz evitando recorrências como ocorre com tratamentos convencionais (KHARKWAL et al., 2011). O vírus do herpes simplex (HSV), responsável por infecções sérias em gestantes, recém-nascidos e imunocomprometidos, também pode ser combatido com esse tipo de terapia. A resistência a fármacos e efeitos colaterais levou à busca da TFD. No estudo realizado por Casteel e colaboradores, o uso de porfirinas e luz ultravioleta em 365nm, obteve 99,9% de inativação contra o vírus da hepatite A (CASTEEL et al.,2004).

5.5.2 BACTÉRIAS

Na desinfecção da água, a terapia também possui eficácia. É utilizado um fotossensibilizador, que na presença da radiação solar, causa destruição de microorganismos e degradação de pesticidas. O tratamento de alimentos com a TFD é uma boa opção, pois é uma técnica que não apresenta toxicidade, não altera o sabor, cor e a estrutura dos alimentos e destrói totalmente os microorganismos (PERUSSI, 2007).

A TFD é mais eficaz para bactérias Gram-positivas, pois essas possuem uma camada de peptídeoglicano porosa que permite o fotossensibilizador atravessar. As bactérias Gram-negativas possuem membrana externa que forma uma barreira de permeabilidade, restringindo a penetração de muitos fotossensibilizadores. Um estudo realizado por Clayton e Harrison descreveu uma melhora significativa na cicatrização de uma úlcera de perna infectada de uma mulher de 72 anos, aplicando topicamente ALA, duas vezes por semana durante um mês (CLAYTON E HARRISON, 2007).

5.5.2.1 ODONTOLOGIA

A terapia fotodinâmica foi introduzida na odontologia para combater bactérias depois do sucesso contra células tumorais no tratamento do câncer e como opção na substituição de medicamentos sistêmicos contra os quais microorganismos apresentavam resistência. Aplicações da TFD antimicrobiana em infecções orais representam a maior área de crescimento da TFD antimicrobiana clínica, podendo ser utilizada no tratamento de infecções fúngicas e bacterianas, candidíase, inativação de *Candida albicans* em próteses, controle de cáries, câncer de pescoço, cabeça e bucal (KHARKWAL et al., 2011, MESQUITA, 2013). Os lasers de baixa potência possuem efeito analgésico e anti-inflamatório (ZANIN et al., 2003).

A cárie e doenças periodontais são resultantes da acumulação de biofilme sobre tecidos da boca e os dentes. A periodontite é uma doença causada por bactérias como a *Porphyromonas gingivalis* que causa inflamação do tecido conjuntivo na bolsa periodontal e pode causar reabsorção óssea alveolar e perda do dente (KHARKWAL et al., 2011). A terapia fotodinâmica constitui uma boa opção de tratamento por ser seletiva, rápida e de baixo custo em relação ao laser de alta potência (MARINHO, 2006; PERUSSI, 2007; GONÇALVES, 2009; MESQUITA, 2013).

É uma técnica relativamente fácil e pode ser realizada uma única vez ou várias vezes (FERREIRA, 2003; SILVA, 2013). O corante é aplicado no local ou na bolsa dental, utiliza-se a luz irradiada através de ponta fina de fibra ótica. Não ocorre resistência microbiana e efeitos colaterais como nos tratamentos convencionais (FERREIRA, 2003; YAMADA Jr et al., 2004; KHARKWAL et al., 2011).

Outro uso da terapia é no combate a biofilme sobre a superfície rugosa de implantes. Em relação a outros métodos utilizados, não apresenta resistência bacteriana (uso de clorexidina) e não danifica a superfície. A reabsorção óssea e a perda do implante são resultado de uma periimplantite não tratada (FERREIRA, 2003).

5.5.3 FUNGOS E LEVEDURAS

Há uma crescente busca por tratamentos mais eficazes contra doenças fúngicas. O cenário é de aumento de doenças causadas por fungos patogênicos devido ao aumento das micoses oportunistas em pacientes com deficiência imunológica. Micoses superficiais da pele, causadas por espécies de *Candida* ou dermatófitos são uma das doenças mais frequentes em seres humanos e animais. O tratamento com drogas-padrão é longo e de alto custo, além do aparecimento de resistência a drogas que é cada vez mais frequente em grupos de alto risco como pacientes soropositivos e com câncer submetidos à quimioterapia. Nesse cenário, a busca de novas terapias é estimulada (DONNELLY et al., 2008; CALZAVARA-PINTON et al., 2007).

A incidência de infecções fúngicas superficiais e profundas tem aumentado significativamente ao longo dos últimos 20 anos. Foram propostas várias razões para o aumento da incidência de infecções fúngicas, incluindo o aumento do uso de antineoplásicos e drogas imunossupressoras, antibióticos de amplo espectro, dispositivos e enxertos protéticos, e cirurgias mais agressivas (ROTTA, 2011; FREITAS, 2012).

Há menos medicamentos antifúngicos em comparação a antibacterianos. Muitas vezes o tratamento é longo, caro, pouco eficaz e possui efeitos colaterais. Além disso, é crescente o número de fungos resistentes a antifúngicos. A maioria dos medicamentos apenas inibe a multiplicação do fungo e não causa sua morte. O uso irracional de antifúngicos resulta no aparecimento de resistência fúngica. Devido a esse cenário, tem crescido o interesse pela TFD para o tratamento contra as doenças fúngicas (CAMPANHA et al., 2007; DONNELLY et al., 2008; PERUSSI, 2007).

A *Candida albicans* é um fungo que habita normalmente a pele, trato digestivo, garganta e boca, porém, em pessoas imunodeprimidas, ele pode se tornar causador de doenças. Um exemplo é o paciente soropositivo, que por ter seu sistema imune comprometido, apresenta candidíase oral. Devido à resistência ao fluconazol, medicamento comumente prescrito por esse tipo de paciente, a TFD tem sido usada e atua na membrana citoplasmática do fungo.

O fungo *Candida albicans* também pode se tornar patogênico em casos de uso de aparelho ortodôntico, próteses mal higienizadas e mal colocadas, fumo, uso de bebida alcoólica, alterações hormonais, idade, diminuição da salivagem, diabetes (ALVES et al., 2010).

O fungo *Trichophyton rubrum* é causador de dermatomicoses, infectando pele, unhas e pelos. O tratamento usual é Terbinafina e Itracanzol. Esses medicamentos demoram a ser eliminados do organismo, além de causar danos ao fígado e ser nefrotóxico. Em um estudo realizado por Ludmila de Matos Baltazar, o uso do azul de toluidina e a fonte de luz Diodo, apresentou inibição de 100% do crescimento do fungo, contra 80% quando utilizado somente o laser (BALTAZAR, 2013).

As células humanas e fúngicas são eucariotas, devido a esse fato, os antifúngicos apresentam vários efeitos colaterais. A TFD é uma opção de tratamento. Tem sido demonstrado que há seletividade pelos fungos do que pelas células humanas e nesse tipo de tratamento não há resistência fúngica (DONNELLY et al., 2008). Existe uma grande quantidade de alvos celulares em fungos, o que minimiza o risco de cepas resistentes (CALZAVARA-PINTON et al., 2007). Apesar das células de mamíferos também sofrerem alterações da permeabilidade da membrana e serem afetadas por espécies reativas de oxigênio, as alterações são maiores nas células fúngicas (BORNSTEIN et al., 2009).

Um estudo realizado por Sotiriou e colaboradores em, 2009 em dez pacientes com *tinea pedis* interdigital causada por *Trichophyton* e utilizando ALA, apresentou a cura de seis pacientes após um a três tratamentos. Em outro estudo feito por Sotiriou e colaboradores, 2009, houve cura de oito dos dez pacientes acometidos por *tinea cruris*, utilizando o ALA. Lee e colaboradores, 2010, testaram a terapia em seis pacientes com foliculite causada por *Malassezia*, quatro desses pacientes apresentaram melhora nas lesões inflamatórias (KHARKWAL et al., 2011).

5.6 TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES

A TFD está presente no tratamento de onicomicoses, sendo uma terapia alternativa para essa doença, que possui tratamento convencional prolongado e muitas vezes sem sucesso (SILVA, 2013). Os antifúngicos orais apresentam efeitos adversos hepáticos e renais, interações medicamentosas afetando populações especiais como pacientes com doenças sistêmicas, crianças e idosos, além de, muitas vezes, não serem eficazes (BECKER e BERSHOW, 2013).

A onicomicose é um problema muito comum que apresenta importância na qualidade de vida do indivíduo. A terapia fotodinâmica é uma terapia que vem sendo estudada para utilização no tratamento de onicomicose. Vários estudos utilizando TFD para o tratamento da onicomicose obtiveram bons resultados, até mesmo a cura. A administração é local, evitando efeitos sistêmicos secundários (BECKER e BERSHOW, 2013).

Em uma paciente que apresentava contra-indicação para uso oral de antifúngicos, foi utilizado 16% de creme MAL por três horas e exposição de luz vermelha em unhas infectadas em três sessões. Três meses após o último tratamento a cultura foi negativa, persistindo por dois anos e sem efeitos colaterais (PIRACCINI et al., 2008).

Dois pacientes com onicomicose causada pelo *T. rubrum* foram tratados com três sessões de TFD com intervalo de duas semanas. Após seis meses de terapia os dois pacientes evoluíram para a cura clínica (GILABERTE et al., 2011). Em relato de caso utilizando a TFD para tratar dois pacientes com onicomicose causada pelo *T. rubrum*, o resultado após sete sessões e três meses de tratamento foi de cultura negativa para ambos (KHARKWAL et al., 2011).



FIGURA 9- Tratamento de onicomicose de unhas do pé direito com terapia fotodinâmica antes (A) e depois(B). Fonte: WATANABE et al., 2008;

Um exemplo de sucesso no tratamento de onicomicose está representado na figura 9 a qual apresenta onicomicose da unha do pé direito . Antes do tratamento havia manchas brancas sobre a superfície. Após a terapia fotodinâmica com ácido 5 - aminolevulínico , a lesão da unha foi melhorada significadamente (WATANABE et al., 2008).

Em um estudo realizado por Sotiriou e colaboradores, trinta pacientes com onicomicose causada pelo *T. rubrum* foram tratados com TFD em três sessões com intervalos de duas semanas. A microscopia realizada após um ano foi negativa em 43,3% dos casos. Um dos fatores que contribuíram para esse resultado pode ter sido a interrupção do tratamento devido a dor apresentada durante a terapia (SOTIRIOU et al., 2010).



FIGURA 10-Unha de paciente com onicomicose antes do tratamento (a) e unha de paciente após tratamento (b). Fonte: (SOTIRIOU et al., 2010).

5.6.1 DESVANTAGENS DA TERAPIA FOTODINÂMICA

O paciente deve evitar a radiação solar por um período de trinta dias após a terapia sistêmica para evitar a fotossensibilidade da pele (FERREIRA, 2003; PERUSSI, 2007). O paciente também pode apresentar queimação, vermelhidão, inflamação e dor na área tratada (RADAKOVIC-FIJAN, 2004; ISSA E AZULAY, 2009; DIAS et al., 2012; BECKER e BERSHOW, 2013)

5.6.2 VANTAGENS DA TERAPIA FOTODINÂMICA

São várias as vantagens da terapia fotodinâmica em relação aos outros tratamentos como, por exemplo, a ausência de intervenções cirúrgicas; menor possibilidade de efeitos colaterais e adversos; baixo custo; técnica não invasiva, muitas vezes não há necessidade que o paciente fique internado (FERREIRA, 2003; CADASTRO et al., 2008). Para pacientes que apresentam contra-indicação para a utilização de antifúngicos sistêmicos, a terapia fotodinâmica é uma alternativa (DIAS et al., 2012).

Como não há efeitos tóxicos cumulativos, a terapia pode ser repetida várias vezes e também em idosos ou pessoas debilitadas devido ao risco baixo. Possui ação local (especificidade no tecido alvo); é uma terapia bem tolerada pelos pacientes e o procedimento é ambulatorial não invasivo, pouco investimento em infraestrutura; reduz a recorrência da doença. Pequena possibilidade ou nenhuma de formação de cicatrizes, ótima alternativa aos medicamentos sistêmicos, pois não altera a microbiota normal e nem causa resistência (PERUSSI, 2007; CADASTRO et al., 2008; GONÇALVES, 2009; CARNEIRO E CATÃO, 2012; MESQUITA, 2013). Para pacientes pediátricos e especiais é uma boa alternativa, pois se trata de um procedimento que não causa traumas no paciente (CARNEIRO E CATÃO, 2012; MESQUITA, 2013).

Os sensibilizadores usados são altamente seletivos, matando os fungos devido à combinação de doses de drogas mais baixas do que as necessárias para atingir os queratinócitos. Os sensibilizadores não possuem atividade mutagênica. Tratamentos repetidos são possíveis, pois não ocorrem efeitos

mutagênicos. Possuem efeito local, não agredindo tecidos saudáveis (DIAS et al., 2012). Devido à multiplicidade de sítios alvos das EROs existentes na TFD, não é relatado seleção de cepas de fungos resistentes a drogas e os microorganismos são erradicados em tempo curto (TOMAZINI et al., 2007; RODRIGUES, 2012; MESQUITA, 2013).

6. CONCLUSÃO

A onicomicose é uma doença muito prevalente em todo o mundo, que causa problemas sociais, psicológicos, físicos e econômicos para o indivíduo acometido. O tratamento usual é demorado, caro, possui efeitos adversos e muitas vezes, é ineficaz. Na maioria dos casos, os pacientes não seguem as recomendações corretamente ou abandonam a terapia. Diante do exposto, conclui-se que a terapia fotodinâmica tem mostrado mais vantajosa, em relação aos antifúngicos utilizados atualmente, devido à rapidez de cura, poucos efeitos colaterais, custo acessível, ausência de resistência dos microrganismos, tornando-se uma modalidade clínica promissora para o tratamento de onicomicoses.

REFERÊNCIAS

- ACKROYD, R. et al. **The History of Photodetection and Photodynamic Therapy**. Photochemistry and Photobiology, 2001, 74(5): 656–669.
- AGARWALI ML. et al. **Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells**. Cancer Res. 1991;51:5993-6.
- AGOSTINIS, P.; et al. **Biochem.Cell Biol.** 2002, 34, 221.
- ALLISON, R.R. et al. **A clinical review of PDT for cutaneous malignancies.,Photodiagnosis PhotodynTher.**, 3 (4): 214-26, 2006.
- ALMEIDA L. M. M.; et al. **Resposta in vitro de fungos agentes de micoses cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia**. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009; 84 (3): 249-55.
- ALVES, M. D. B.; ALMEIDA, S. S.; ULBRICH, L. M. **Estudo da terapia fotodinâmica com laser de baixa intensidade em culturas de *Candida albicans***2010. Universidade Positivo. Curitiba-PR.
- AMARAL, R. R. et al. **Terapia fotodinâmica na endodontia - revisão de literatura**.RFO, Passo Fundo, v. 15, n. 2, p. 207-211, maio/ago. 2010.
- ARAÚJO, A. J. G. et al. **Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil**.Anais Brasileiros de Dermatologia, v.78, n.3. Rio de Janeiro, 2003.
- BALTAZAR, L. de M. et al. **Photodynamic inhibition of *Trichophyton rubrum*: in vitro activity and the role of oxidative and nitrosative bursts in fungal death**. Jornal Antimicrobial Chemotherapy, 2013; 68: 354–361.
- BARAN R. B, NAKAMURA R. **Doenças Da Unha: Do Diagnóstico ao Tratamento**. - 1ª.ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2011.
- BECKER, C.; BERSHOW, A. **Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature**. Dermatology Online Journal 19 (19): 1. 2013.
- BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. **Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão**.Visão Acadêmica, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 159 -172, Jul.- Dez./2004.
- BORNSTEIN E, HERMANSs W, GRIDLEY S, MANNI J. **Near-Infrared Photoinactivation of bacteria and fungi at physiologic temperatures**.PhotochemPhotobiol. 2009; 86: 1364-1374.

BRASIL. **Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária, módulo VII. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Servicos+de+Saude/Assunto+de+Interesse/Aulas+Cursos+Cartazes+Publicacoes+e+Seminarios/Controle+de+Infeccao+em+Servicos+de+Saude/Manuais/Manual+de+Microbiologia+Clinica+para+o+Controle+de+Infeccao+em+Servicos+de+Saude>> Acesso em: 16. dez.2014.

BRITO, M.de F. et al. **Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral.** An. Bras Dermatol.2010;85(3):331-7.

BROWN, S. B.; BROWN, E. A.; WALKER, I. **The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment** Lancet Oncol2004;5: 497–508.

CADASTRO, G. A. et al. **Terapia fotodinâmica no tratamento da queilite angular – relato de caso.** Rev.InstCiêncSaúde. 2008; 26(4):482-6.

CALZAVARA-PINTON PG, Venturini M, Sala R. **Photodynamic therapy:update 2006.** Part 1:Photochemistry and photobiology. J EurAcadDermatolVenereol. 2007; 21:293-302.

CAMBUIM, I. I. F. N. et al. **Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS.**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 44(1):40-42, jan-fev, 2011.

CAMPANHA A. M.; TASCA R. S.; SVIDZINSKI T. I. E. **Dermatomicoses: Freqüência, Diagnóstico Laboratorial e Adesão de Pacientes ao Tratamento em um Sistema Público de Saúde, Maringá-PR, Brasil.**Latin American Journal of Pharmacy. 2007; 26 (3).

CAPELLA, M.A.; CAPELLA, L.S.A **light in multidrug resistance: photodynamic treatment of multidrug-resistant tumors.**J. Biomed. Sci., Basel, v. 10, n. 4, p. 361- 366, July/Aug. 2003.

CARNEIRO, V. S. M.; CATÃO, H. C. de V. **Aplicações da terapia fotodinâmica na odontologia.**Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep, 22(1) 25-32, jan.jun. 2012.

CARRÉ, V. et al. **Fungicidal properties of meso-arylglycosylporphyrins: influence of sugar substituents on photoinduced damage in the yeast Saccharomyces cerevisiae.**J. Photochem.Photobiol. B, Lausanne, v. 48, n. 1, p. 57-62, Jan. 1999.

CASTANO, A.P.; DEMIDOVA, T.N.; HAMBLIN, M.R. **Mechanisms in photodynamic therapy: part one- photosensitizers, photochemistry and cellular localization.** Phothodiag.Photodyn.Ther., Yorkshire, v. 1, n. 4, p. 279-293, Dec. 2004.

CASTEEL, M. J .et al. **Photochem Photobiol.** 2004, 80, 294.

CHATTERJEE, D.K.; FONG, L.S. & ZHANG, Y. **Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm.** Adv Drug Deliver Rev., 60: 1627-37, 2008.

CLAYTON TH, HARRISON PV. **Photodynamic therapy for infected leg ulcers.** Br J Dermatol. 2007;156(2):384–385. [PubMed: 17223887]

COPETO, S.C.M.F. **Contribuição para o diagnóstico molecular das onicomicoses.** Instituto de Higiene e Medicina Tropical Universidade Nova de Lisboa 2010.

CRUZEIRO, V.W.D. **Estudos teóricos do espectro de absorção das porfirinas e ftalocianinas.** São Paulo-SP, 2014.

DIAS, M. F. R. G. et al. **Atualização terapêutica das micoses superficiais: artigo de revisão parte I.** Anais Brasileiros de Dermatologia, 2013; 88(5): 764-74.

DI CHIACCHIO, N. et al. **Estudo observacional descritivo da epidemiologia e abordagem terapêutica da onicomicose nos consultórios dermatológicos no Brasil.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013; 88(1Supl1):1-12.

DONNELLY, R. F.; McCARRON, P. A.; TUNNEY, M. M. **Antifungal photodynamic therapy.** Microbiological Research 163 (2008) 1—12.

DRAKE, L.A.; SCHER, R.K.; SMITH, E.B.; FAICH, G.A.; SMITH, S.L.; HONG, J.J. et al. **Effect of onychomycosis on quality of life.** J Am Acad Dermatol 1998; 385:702-704.

FERREIRA, J. **Análise da necrose em tecidos normais fotossensibilizados pós Terapia Fotodinâmica – Estudo *in vivo*.** Dissertação (mestrado), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2003.

FLORES, F.L.E. **Terapia fotodinâmica em microrganismos cariogênicos- estudo *in vitro*.** Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista –UNESP/ SP 2012.

FOSS N.T. et al. **Dermatopatias em pacientes diabéticos.** Revista de Saúde Pública. 2005; 39 (4):667-82.

FREITAS, M.A. **Inovações no Tratamento de MICOSES** Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2012.

FRITSCH, C.; GOERZ G.; RUZICKA T. **Photodynamic Therapy in Dermatology.** Arch Dermatol. 1998;134:207-214.

GILABERTE Y. et al. **Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate PDT.** J Am Acad Dermatol. 2011; 65(3):669-671.

GOMES S.; LENCASTRE A.; LOPES M. J. P. **Alterações ungueais em Pediatria** Nascer e crescer Revista do Hospital de crianças Maria Pia. 2012; 21 (1).

GONÇALVES, P. V. A. J. **Aplicação da terapia fotodinâmica na redução de patógenos cariogênicos.** Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, 2009.

GUPTA et al. **Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patient visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada - a multicenter of 2001 patients.** Int J Dermatol 1997 Oct; 36(10): 783-787.

HARIS, F.; CHATFIELD, L. K.; PHOENIX, D. A. **Phenothiazinium based photosensitizers-photodynamic agents with a multiplicity of cellular targets and clinical applications.** Current Drug Targets, v.6,p.615-627,2006.

HECK, R. et al. **Tratamento de onicomicose dos háluces por dermatófito com laser Nd: YAG 1064nm.** Surg Cosmet Dermatol 2013;5(3):25760.

HENRIQUES A. C. G., MAIA A. M. A., CIMÕES R., Castro J. F. L. **A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais.** OdontolClín-Cient. 2008. 7(3): 197-200.

HOCKBERGER P.E. **A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms.** Photochemistry and Photobiology. V.76, p561-579, 2002.

ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. **Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação Iconográfica.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2010; 85(4):501-11.

JORI, G. **Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives.** Journal of Environmental Pathology, Toxicology, and Oncology, v.25,n.1-2,p.505-520, 2006.

KALKA K, MERK H, MUKHTAR H. **Photodynamic therapy in dermatology.** J Am Acad Dermatol. 2000;42:389-413; quiz 414-6.

KARU, T. **Photobiology of low-power laser effects.** Health Physics Vol.56. No.5(May), pp.691-704,1989.

KASZUBA A, SENECKO F, LIPOWCZAN G et al. **Fungal flora in human skin and skin appendages infections in the region of Łódź, Poland.**

KATSAMBAS, A. & NICOLAIDOU, E. **Cutaneous Malignant Melanoma and Mycoses** 1998 May; 41(5-6): 249-253

KAUR R.; KASHYAP B.; BHALLA P. **Onychomycosis – Epidemiology, diagnosis and management.** Indian Journal of Medical Microbiology. 2008; 26 (2): 108-16.

KHARKWAL, G. B. et al. **Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications.** Lasers Surg Med. 2011 September ; 43(7): 755–767.

LACAZ, C.S. et al. **Tratado de micologia medica** Lacaz 2a ed - Sao Paulo: Sarvier, 2002.

LAMB, F.M. **Frequência de onicomicoses em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise em hospital de referência de Porto Alegre.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre, Janeiro 2011.

LIMA K. de M.; RÉGO R. S. de M.; MONTENEGRO F. **Diagnósticos Clínicos e Laboratoriais das Onicomicoses.** NewsLab- edição 83 – 2007.

LONGO, J.P.F; DE AZEVEDO, R.B. **Efeito da terapia fotodinâmica mediada pelo azul de metileno sobre bactérias cariogênicas.** Ver. Clín. Pesq. Odontol. 2010 set/dez; 6(3): 249-57

LUBECK DP, PATRICK DL, MCNUTLEY Pet al. **Quality of life of persons with onychomycosis.** Qual Life Res 1993 Oct; 2 (5): 341-8.

LUKSIENE, Z. **Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment.** Medicina, v.39, p.1137-1150, 2003.

M. R. HAMBLIN and T. HASAN, **Photodynamic Therapy: A New Antimicrobial Approach To Infectious Disease?**, Photochem. Photobiol. Sci., 2004, 3, 436–450.

MAIFREDE, B. S. **“Fungos associados às onicomicoses: Prevalência e suscetibilidade a drogas antifúngicas.** Universidade federal do Espírito Santo Vitória 2009.

MAROTTI, J. **Descontaminação da superfície de implantes dentários por meio da terapia fotodinâmica.** São Paulo, 2008.

MARTINS, E.A. et al. **Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 40(5):596-598, set-out, 2007.

MARTINS, G.G. **Terapêutica de onicomicoses humanas: epidemiologia, manifestações clínicas e uso clínico de antifúngicos.** Belo Horizonte-2009

MACHADO A. E. H. **Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas.** RevQuím Nova. 2000. 23(2): 237-43.

MAGALHÃES G. M.; SUCCI I. C. B.; SOUSA M. A. J. **Subsídios para o estudo histopatológico das lesões ungueais.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2003; 78(1):49-61, jan./fev.

MARINHO, S. A. **Efeito da terapia fotodinâmica (PDT) sobre culturas de *Candidasp.e* de células epiteliais: estudo in vitro.** Dissertação (doutorado) – Faculdade de Odontologia, PUCRS, Porto Alegre, 2006.

MARTINS, E. A. et al. **Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007; 40(5):596-598, set-out.

MENEZES, E. A; MENDES, G.L; CUNHA, F.A **Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isoladas no Estado do Ceará.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(3):354-355, mai-jun, 2009.

MESQUITA, K.S. **Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia?** Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep • 23(2) 45-52 • jul.-dez. 2013

MORAES, O. O. de. **Avaliação da eficácia do laser erbium-doped yttrium aluminum garnet (er:yag) associado ao esmalte de amorfina no tratamento da onicomicose: estudo pareado e randomizado.** Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013.

MORITZ, M.N. de O. **Potencial apoptótico de uma nova clorina anfifílica como fotossensibilizador para terapia fotodinâmica.** São Carlos, 2014.

MORTON, C. A.; McKENNA, K. E.; RHODES, L. E. **Guidelines for topical photodynamic therapy: update.** British Journal of Dermatology 2008 159, pp1245–1266

MUGGE, C.; HAUSTEIN, U.F.; NENOFF, P. **Causative agents of onychomycosis - a retrospective study.** J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4:218-228.

MULLER, F. **“Terapia fotodinâmica antimicrobiana contra bactérias gram-positivas: estudo comparativo entre fotossensibilizantes”.** Universidade do Vale do Paraíba. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento. São José dos Campos, SP 2006.

OLIVEIRA de, S.B.B. **Perfil de suscetibilidade antifúngica e fatores de virulência de leveduras isoladas de onicomicose de pacientes atendidos no Laboratório central do Estado do Pará (LACEN).** Belém-Pará, 2014.

PARISER, D. et al. **Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *J Am Acad Dermatol.*, 59(4): 569-76, 2008.

PERES, N.T.A. et al. **Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos.** *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):657-67

PERUSSI, J. R. **Inativação fotodinâmica de microrganismos.** *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 4, 988-994, 2007.

PIRACCINI, B.M; RECH, G; TOSTI, A. **Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*.** *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 59, Issue 5, Supplement, November 2008, Pages S75–S76

PIRES, L. **Terapia fotodinâmica para inativação do *Pythium insidiosum* – estudo in vitro e in vivo.** Dissertação (mestrado) – Universidade de São Paulo, 2012.

POSSATTO, J. et al. **Levantamento de fungos queratinofílicos em solo de parques e praças públicas no município de São Bernardo do Campo.** *REVISTA DE BIOLOGIA E CIÊNCIAS DA TERRA* ISSN 1519-5228 Volume 11 - Número 1 - 1º Semestre 2011.

RADAKOVIC-FIJAN.S. et al. **Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study.** *British Journal of Dermatology* 2005 152, pp279–283

RIBEIRO J. N., FLORES A. V. **Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer.** *Rev. Physicae.* 2005

RIBEIRO, J. N. et al. **Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica através da fotooxidação de triptofano.** *Ecl. Quím.*, São Paulo, 32(1): 7-14, 2007.

RODRIGUES, G.B. **Inativação fotodinâmica de espécies de *Candida* e *Trichophyton* e de *Cryptococcus neoformans* com fotossensibilizadores fenotiazínicos e com uma cloroalumínio ftalocianina em nanoemulsão.** Ribeirão Preto, 2012.

ROTTA, I. **“Eficácia e segurança comparativas do uso de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses: meta-análise de ensaios clínicos randomizados”.** Universidade Federal do Paraná. Curitiba 2011.

RODRIGUES, G. B. R. **Avaliações das atividades fotossensibilizadoras do azul de metileno, da cloro-alumínio ftalocianina e do nitrosilo de rutênio**

no fungo *Cryptococcus neoformans*. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP. 2008.

RUIZ, L. R. B.; CHIACCHIO, N. Di. **Manual de conduta nas onicomicoses diagnóstico e tratamento**. In: **Sociedade Brasileira de Dermatologia. Manual de Conduta**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2004. p. 191-201.

SCHAFER, M.; SCHIMITZ, C.; FACIUS, R.; HORNECK, G.; MILOW, B.; FUNKEN K.-H.; ORTNER, J.; **Photochem. Photobiol.**2000, 71, 514.

SCHUTIMAKER, J.J. et al. **Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer**. J PhotochPhotobiol., B.34: 3-12, 1996.

SEEBACHER, C. **Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management onychomycosis**. *Mycoses* 2003; 46:506-510.

SENNA de, A.M. **Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana no tratamento da estomatite protéica**. São Paulo 2012.

SHARMAN, W.M.; ALLEN, C.M. & VANLIER, J.E. **Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications**. *Drug Discov Today*, 4: 507-17, 1999.

SIDRIM, J.J.C; ROCHA, M.F.G. **Micologia Médica à luz dos autores contemporâneos**. In: SIDRIM, J.J.C; MEIRELES, T.E.F; OLIVEIRA, L.M.P; DIOGENES, M.J.N. *Drogas antifúngicas utilizadas na terapêutica contemporânea; Dermatofitoses*. 1.ed. Editora: Guanabara, 2004. cap.6 e p. 52, cap. 14 p. 138-140.

SILVA J. L. M. da; DOIMO G.; FARIA D. P. **Uso de ondas de alta frequência no tratamento de onicomicose - comunicação preliminar de três casos**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86(3):598-600.

SILVA, A. P. da **Inativação dos micro-organismos causadores da onicomicose por terapia fotodinâmica estudo in vitro e clínico**. Dissertação (mestrado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2013.

SILVA da, E.R; SANTOS dos, E.P; RICCI-JÚNIOR, E. **Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações**. *Rev. Bras. Farm.*, 90(3): 211-217, 2009.

SILVA da, T.C. **Estudo dos efeitos da terapia fotodinâmica sobre *Streptococcus mutans***. Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia de Bauru. Bauru 2010.

SIMPLICIO, F. I.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N. **Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos.** Quim. Nova, Vol. 25, No. 5, 801-807, 2002.

SIQUEIRA, E.R. et al. **Ocorrência de dermatófitos em amostras de unhas, pés e mãos coletadas de estudantes universitários.** Rev Soc Bras Med Trop 2006 May-Jun;39(3):269-71.

SOTIRIOU E. et al. **Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by Trichophytonrubrum: Preliminary results of a single-centre open trial.** Acta DermVenereol. 2010;90:216-7.

SOUZA , A. C. S. et al.; Quim. Nova 2005, 28, 887.

SOUZA L. W. F; SOUZA S. V. T; BOTELHOA. C. de C.; **Distal and lateral toenail onychomycosis caused by Trichophytonrubrum: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2014; 89 (1): 184-6.

SZEIMIES RM. et al. **Photodynamic therapy using methyl aminolevelinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study.** J Am AcadDermatol 2002;47:258-62.

TOMAZINI, M. V. et al. **Terapia fotodinâmica com ftalocianina de zinco tópica: avaliação da intensidade de fluorescência, absorção cutânea, alterações histológicas e imuno-histoquímicasna pele do modelo animal.** Anais Brasileiros de Dermatologia, 2007;82(6):535-41.

TOREZAN, L.; NIWA, A. B. M.; NETO, C. F. **Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009; 84(5):445-59.

WAGNER, S. J.; SKRIPCHENKO, A.; THOMPSON-MONTGOMERY, D.; **Photochem.Photobiol.** 2002, 76, 514.

WAINWRIGHT, M. **Methylene blue derivatives-suitable photoantimicrobials for blood product disinfection?** International Journal of Antimicrobial Agents, v.16, p.381-394, 2000.

WAINWRIGHT, M.; CROSSLEY, K.B. **Photosensitising agents-circumventingresistance and breaking down biofilms: a review.** Int. Biodeterior. Biodegradation, Barking, v. 53, n. 2, p. 119-126, Mar. 2004.

WAINWRIGHT, M. **'Safe' photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections.** International Journal of Antimicrobial Agents, v.36,n.1,p.14-18,2010.

WALSH, P.F. *et al.* **Effect of an intensivist led critical care program over five years.** *Critical Care Medicine*, v.31,n.(12):pA24-A24,2003.

WATANABE D. *et al.* **Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy.** *Arch Dermatol.* 2008; 144(1):19–21.

WILSON M, DOBSON J, HARVEY W. **Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation.** *CurrMicrobiol* 1992; 25(2):77-81.

WOOD, S.; METCALF, D.; DEVINE, D.; ROBINSON, C.; *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 680.

YAMADA JR, A. M.; HAYEK, R. R. A.; RIBEIRO, M. S. **O emprego da Terapia Fotodinâmica (PDT) na redução bacteriana em periodontia e implantodontia.** *RGO*, 52 (3): 207-210, jul/ago/set., 2004.

YARAK, S.; ARAÚJO, T. M. de A. **Afecções ungueais nas doenças sistêmicas. O que as unhas podem dizer-nos.** *RBN*, Jun. 2009, v. 66. Ed. Especial Dermatologia.

ZANARDI D. *et al.* **Avaliação dos métodos diagnósticos para onicomicose.** *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2008; 83(2):119-24.

ZANIN, I. C. J. *et al.* **Terapia Fotodinâmica na Odontologia (T.F.D.).** *RGO*, 51 (3): 179-182, jul/ago/set., 2003.