

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DOS *LASERS* ERBIUM – DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (ER: YAG) E NEODYMIUM-DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (ND-YAG) EM MONOTERAPIA E/OU TERAPIA COMBINADA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS, EM RELAÇÃO À MONOTERAPIA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: uma revisão sistemática

DANIELA RESENDE MACHADO

MEDICINA

2021

DANIELA RESENDE MACHADO

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DOS LASERS ERBIUM – DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (ER: YAG) E NEODYMIUM-DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (ND-YAG) EM MONOTERAPIA E/OU TERAPIA COMBINADA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS, EM RELAÇÃO À MONOTERAPIA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Lucas O'Connell

UBERLÂNDIA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M149c Machado, Daniela Resende, 1987-
2021 Comparação da eficácia dos lasers *erbium – doped yttrium aluminium garnet* (Er: YAG) e *neodymium-doped yttrium aluminum garnet* (Nd-YAG) em monoterapia e/ou terapia combinada com anti-fúngicos tópicos, em relação à monoterapia com anti-fúngicos tópicos no t [recurso eletrônico] : uma revisão sistemática / Daniela Resende Machado. - 2021.

Orientador: João Lucas O'Connell.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.8066>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. O'Connell, João Lucas, 1975-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário - CRB-6/3408



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 008/PPCSA				
Data:	25.08.2021	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	16:00h
Matrícula do Discente:	11912PSC002				
Nome do Discente:	Daniela Resende Machado				
Título do Trabalho:	COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DOS LASERS ERBIUM – DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (ER: YAG) E NEODYMIUM-DOPED YTTRIUM ALUMINUM GARNET (ND-YAG) EM MONOTERAPIA E/OU TERAPIA COMBINADA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS, EM RELAÇÃO À MONOTERAPIA COM ANTIFÚNGICOS TÓPICOS NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: uma revisão sistemática				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Promoção da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Avaliação da prevalência das doenças cardiovasculares em diversos grupos populacionais em ambiente ambulatorial e/ou hospitalar e avaliação de estratégias individualizadas para promoção da saúde nestas populações				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-Rnp, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Fernanda Braga Junco (UNIFESP), Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro (UFU) e João Lucas O'Connell (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dr. João Lucas O'Connell, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Braga Junco, Usuário Externo**, em 25/08/2021, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro, Professor(a) do Magistério Superior**, em 25/08/2021, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Lucas O'connell, Presidente**, em 27/08/2021, às 14:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2999805** e o código CRC **90A945A4**.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniela Resende Machado

Comparação da eficácia dos *lasers* erbium – doped yttrium aluminium garnet (Er: YAG) e neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd-YAG) em monoterapia e/ou terapia combinada com anti-fúngicos tópicos, em relação à monoterapia com anti-fúngicos tópicos no tratamento da onicomicose: uma revisão sistemática.

Presidente da banca: Prof. Dr. João Lucas O'Connell

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Deivid William Batistão

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, esposo Hugo e filha Laura, por serem minhas inspirações diárias e motivo de minha luta.

À minha mãe Gilda por seu exemplo de garra e perseverança, que sempre norteou minha vida.

À minha querida avó Nívea, grande incentivadora em todos os momentos de minha vida acadêmica.

Em memória do meu querido avô Toninho que nos deixou profundas saudades e que sempre acreditou em meu potencial.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado forças e bom ânimo para concluir este trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Lucas O'Connell, por ter me acolhido na orientação desta dissertação e por suas valiosas contribuições para que a mesma obtivesse êxito.

À Prof. Dra. Maria Luiza Gonçalves dos Reis Monteiro e prof. Dr. Deivid William Batistão por terem aceito com solicitude participar desta banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Alceu Luiz Camargo Berbert por ter aceito fazer parte da banca de qualificação e por suas colocações que engrandeceram o trabalho.

Ao meu esposo Hugo pelo incansável apoio e incentivo para que conseguisse alcançar esse objetivo. Obrigada pelo amor e carinho neste período desafiador.

À minha filha Laura, que mesmo tão pequenina, já é minha força motriz nesta vida.

À minha mãe Gilda, por tamanha ajuda e apoio para que tivesse tempo e energia a fim de concluir este trabalho.

À minha avó Nívea, pelo incentivo e apoio que sempre dispensou à mim em todos esses anos de vida escolar.

À todos familiares e amigos que estiveram ao meu lado neste período e nunca duvidaram que este dia chegaria.

“Tudo tem seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu: há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de plantar e tempo de arrancar o que se plantou”.

Eclesiastes 3:1

RESUMO

Introdução: A onicomicose acomete cerca de 10% da população global, sendo desafiador seu manejo, já que o tratamento é prolongado, tem alto custo e apresenta risco de toxicidade sistêmica. As altas taxas de falha terapêutica, recidiva e reinfeção são fatores diretamente ligados à baixa penetração e à dificuldade de manutenção de níveis adequados da droga no sítio da infecção. Por conseguinte, novas técnicas, instrumentos ou tecnologias, como os *lasers*, que colaborem para a melhoria do tratamento são desejáveis. **Objetivo:** Comparar a eficácia dos *lasers* Er: YAG e Nd- YAG em monoterapia e/ou em associação com antifúngicos tópicos, em relação a monoterapia com antifúngicos tópicos no tratamento da onicomicose. **Material e métodos:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, realizados nos últimos 10 anos, sem metanálise. Estudos relevantes foram identificados por meio de pesquisa em base de dados como PubMed, Embase e Lilacs, com as palavras-chave “onicomicose”, “terapia medicamentosa”, “*laser*”. **Resultados:** Foram encontrados 21 artigos, dos quais seis preencheram critérios de inclusão, sendo analisados e discutidos na íntegra. **Conclusão:** O tratamento combinado de *lasers* (Er YAG ou Nd: YAG) e antifúngicos tópicos tem demonstrado eficácia superior à monoterapia antifúngica tópica no tratamento da onicomicose. No entanto, quando comparada monoterapia com *laser* e monoterapia antifúngica tópica, os resultados são divergentes e inconclusivos.

Palavras - chave: Onicomicose, *Laser*, Terapia Medicamentosa, Fungo(s) da(s) Unha(s), Micose(s) da(s) Unha(s).

ABSTRACT

Introduction: Onychomycosis affects about 10% of the global population, and its management is challenging, since the treatment is prolonged, has a high cost and presents a risk of systemic toxicity. The high rates of therapeutic failure, recurrence and reinfection are factors directly linked to low penetration and the difficulty of maintaining adequate levels of the drug at the site of infection. Therefore, new techniques, instruments or technologies, such as lasers, that help improve treatment are desirable. **Objective:** To compare the efficacy of Er: YAG and Nd- YAG lasers alone and/or in association with topical antifungals in relation to monotherapy with topical antifungals in the treatment of onychomycosis. **Material and methods:** Systematic review of randomized clinical trials conducted in the last 10 years without meta-analysis. Relevant studies were identified through research in databases such as PubMed, Embase and Lilacs, with the keywords "onychomycosis", "drug therapy", "laser". **Results:** Twenty-one articles were found, of which 6 met inclusion criteria, being analyzed and discussed in full. **Conclusion:** Combined treatment of LASERS (Er YAG or Nd: YAG) and topical antifungals has shown superior efficacy to topical antifungal monotherapy in the treatment of onychomycosis. However, when we compared laser monotherapy and topical antifungal monotherapy, the results are divergent and inconclusive.

Keywords: Onychomycosis, *Laser*, Drug Therapy, Nail(s), Mycosis(s), Nail(s), Nail Mycosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Unidade Ungueal	17
Figura 2. Microscopia eletrônica de varredura da lâmina ungueal humana	18
Figura 3. Classificação da onicomicose, segundo local anatômico da presença e ação do fungo.....	21
Figura 4. Achados dermatoscópicos de onicomicose	26
Figura 5. Estrutura química do cloridrato de amorolfina	33
Figura 6. Penetração in vitro da amorolfina em membranas de cascos suínos em função de sua concentração no esmalte e tempo de exposição.....	35
Figura 7. Microscopia eletrônica de varredura de cratera criada pelo laser de Er:YAG no leito ungueal.....	40
Figura 8. Tratamento da onicomicose com uso do laser de Er:YAG segundo técnica descrita por Foss (2005).....	41
Figura 9. Estrutura dos níveis de energia dos íons trivalentes de Érbio (Er ³⁺) e transições ópticas comuns	43
Figura 10. Coeficientes de absorção dos principais cromóforos cutâneos segundo comprimentos de onda	44
Figura 11. Diagrama em fluxo de quatro fases da identificação dos artigos	49
Figura 12. Figura esquemática para avaliar melhora clínica.....	56
Figura 13. Comparação da melhora clínica e cura entre os três grupos, mostrando diferenças estatisticamente significantes na melhora clínica dos grupos com emprego do laser nas semanas 12 e 24, e somente na semana 24 quando avaliada a taxa de cura	57
Figura 14. Avaliação fotográfica na semana zero e após 24 semanas de tratamento entre os grupos avaliados.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação atual e revisada da onicomicose	23
Quadro 2. Critérios para o diagnóstico de onicomicose causada por dermatófitos	25
Quadro 3. Achados dermatoscópicos da onicomicose	27
Quadro 4. Critérios de cura e de falha terapêutica propostos para a avaliação de pacientes em ensaios clínicos, segundo aspectos clínicos e laboratoriais.....	29
Quadro 5. Características dos estudos incluídos na análise final	50
Quadro 6. Score OSI para avaliação de gravidade do acometimento ungueal	52
Quadro 7. Parâmetros clínicos do score SCIO index.....	54
Quadro 8. Parâmetros de crescimento do score SCIO index.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µm	Micrômetro
µs	Microsegundo
DL	Dislipidemia
DSLO	Onicomicose subungueal distal lateral
e.g.	Por exemplo
EO	Onicomicose endonix
Er:YAG	Erbium-doped Yttrium Aluminium Garnet
FDA	Food and Drug Administration
FFND	Fungos filamentosos não-dermatófitos
fs	Femtosegundo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Hz	Hertz
i.e.	Isto é, ou seja
KOH	Potassa cáustica
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
Nd:YAG	Neodinium-doped Yttrium Aluminium Garnet
OSI	Onychomycosis severity index
PAS	Ácido periódico de Schiff
pH	Potencial hidrogeniônico
PSO	Onicomicose subungueal proximal
SCIO index	Scoring Clinical Index for onychomycosis
SE	esqualeno epoxidase
sp.	Espécie spp.
Espécies TM	Trichophyton mentagrophytes
TOD	Onicomicose distrófica total
YLF	Fluoreto de ítrio e lítio
YALO	Aluminato de Ítrio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Unidade ungueal	17
2.2	Onicomiose	19
3	OBJETIVO GERAL	46
4	MÉTODOS	47
4.1	Critérios de inclusão	47
4.2	Critérios de exclusão	47
5	RESULTADOS	49
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	63

1. INTRODUÇÃO

O termo onicomicose abrange todas as infecções fúngicas das unhas (BELDA JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014), sendo a doença mais comum do aparelho ungueal, podendo ser causada por fungos dermatófitos, não dermatófitos e ainda leveduras (LIPNER; SCHER, 2019).

É doença que corresponde a cerca de 50% das afecções que acometem as unhas e cerca de 30% dentre todos os casos de dermatofitoses (FAERGEMANN; BARAN, 2003). A prevalência da onicomicose aumenta significativamente com a idade, sendo muito rara nas crianças, infrequente nos adolescentes e adultos jovens e muito frequente nos idosos (BELDA JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

A onicomicose apresenta forte impacto na qualidade de vida dos pacientes e ainda repercussões negativas como dor, desconforto e comprometimento físico, além de ser porta de entrada para outros agentes infecciosos, predispondo a infecções regionais ou sistêmicas, como erisipela e celulite, sobretudo em pacientes com comorbidades, imunossupressão, insuficiência venosa periférica e diabetes mellitus (GUPTA; MAYS, 2018).

Os fungos mais comumente envolvidos na onicomicose são os dermatófitos. Os principais gêneros de fungos dermatófitos causadores de doença ungueal são representados pelo *Epidermophyton*, *Microsporum*, e *Trichophyton*, sendo este último o que abriga as espécies fúngicas mais frequentes e importantes - *T. rubrum* (cerca de 70% das infecções) e *T. mentagrophytes* (20%) (GUPTA *et al.*, 2000). Entretanto, apesar da elevada frequência dos agentes dermatófitos (50-90%), as leveduras (*Candida spp.*, 2-10%) e os fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND, 2-8%) também podem ser responsáveis pela doença (DI CHIACCHIO *et al.*, 2013; EVANS, 1998; GUPTA *et al.*, 2000).

O diagnóstico de onicomicose se baseia na avaliação clínica, associado à presença de filamentos fúngicos ao exame microscópico e no seu isolamento e identificação em cultura (BELDA JUNIOR; CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

No Brasil, o uso combinado da microscopia direta com clarificação pelo KOH e da cultura em meio Ágar Sabouraud na avaliação inicial dos pacientes é comum, e quase que sistemática. Entretanto, a positividade da cultura não é necessária ou suficiente para a indicação do diagnóstico da doença, já que fungos podem ser

isolados a partir de unhas normais e nem todas as unhas doentes determinarão isolamento do agente. Assim, é de grande valia ressaltar a obrigatoriedade da cultura apenas como controle de cura já que o teste se presta à avaliação da viabilidade biológica dos elementos fúngicos eventualmente presentes na amostra, tendo menor importância como ferramenta diagnóstica inicial (ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013).

Existem várias opções para o tratamento da onicomicose, tais como medicamentos tópicos (esmaltes, cremes, loções, *sprays* antifúngicos) e sistêmicos (terbinafina, fluconazol, itraconazol), bem como procedimentos cirúrgicos (avulsão da unha, perfuração da lâmina ungueal) e mais recentemente, os *lasers* (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) ablativos fracionados (ER: YAG, Nd-YAG e laser de CO₂) (JAYAYATILAKE; TILAKARATNE; PANAGODA, 2009).

Em geral, a primeira escolha de tratamento são os medicamentos sistêmicos, como itraconazol e terbinafina (ZHANG *et al.*, 2020). No entanto, tais medicamentos são contraindicados à muitos pacientes devido à sua toxicidade, interações medicamentosas e efeitos colaterais (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017; DÜRRBECK; NENOFF, 2016). Eles estão intimamente associados à injúria hepática aguda, principalmente entre pacientes diabéticos e imunossuprimidos (ELSAYED, 2015).

Tais dados, por si só, já justificariam os esforços em tratar precocemente estes pacientes. No entanto, é sabido que tais grupos de pacientes são usualmente polimedicados e, por conseguinte, estão em demasia sujeitos à ocorrência de interações medicamentosas indesejadas, justificando cautela na indicação de antifúngicos sistêmicos (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017; DÜRRBECK; NENOFF, 2016).

Os medicamentos tópicos, por sua vez, requerem longo tempo de tratamento e apresentam baixa eficácia (BRENNER *et al.*, 2007; PERVEZE *et al.*, 2007; TUCCORI *et al.*, 2008) devido à baixa capacidade de penetração na lâmina ungueal (EERTMANS *et al.*, 2018; MONTI *et al.*, 2010).

A alta prevalência da doença, associada às limitações dos tratamentos convencionais, bem como seus efeitos colaterais e interações medicamentosas, tem estimulado o desenvolvimento de terapêuticas novas e mais eficazes no tratamento da doença.

Recentemente, os *lasers* ablativos, como Er: YAG e Nd-YAG, entraram no arsenal terapêutico, como alternativa segura ao tratamento da onicomicose, com bons resultados (NIJENHUIS-ROSIEN *et al.*, 2015; ORTIZ *et al.*, 2014). Alguns estudos demonstraram que os *lasers* podem ser usados em monoterapia ou em terapia combinada com antifúngicos tópicos (BRISTOW, 2014; GUPTA; PAQUET, 2015; XU *et al.*, 2014), aumentando inclusive a penetração e eficácia dos agentes antifúngicos tópicos (ZHANG *et al.*, 2020).

O *laser* Nd-Yag (1.064nm) foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento da onicomicose devido ao seu potencial de afinidade pela água, gerando aquecimento local e destruição fúngica. Aventa-se ainda que ele tenha afinidade pela melanina e/ou quitina presente na parede celular do fungo, causando sua destruição (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019; KHURANA *et al.*, 2018; WANITPHAKDEEDECHA *et al.*, 2016)

Outro *laser* utilizado no tratamento da onicomicose, *laser* Er: YAG (2.940nm) também tem sido utilizado como auxiliar na terapêutica da onicomicose. O principal mecanismo deste *laser* consiste em criar canais pela lâmina ungueal para facilitar a penetração dos agentes tópicos (LÓPEZ *et al.*, 2000; PITTROF *et al.*, 1992). Além disso, também altera a hidrofobicidade da unha, possibilitando a penetração de agentes hidrofóbicos, como os antifúngicos tópicos.

Os antifúngicos tópicos são menos eficazes quando comparados ao tratamento sistêmico, principalmente devido à sua penetração limitada na placa ungueal. No entanto, o pré-tratamento com *lasers* ablativos aumenta a penetração dos agentes tópicos, aumentando sua eficácia (LIM *et al.*, 2014).

O tratamento com *laser* é considerado seguro, simples e de rápida administração, além de ter baixas taxas de complicações. Pode ser opção de tratamento para pacientes imunocomprometidos, hepatopatas e renais crônicos (GARCIA, 2014; ZHANG *et al.*, 2012). Cada espécie de fungo, no entanto, demonstrou sensibilidade diferente ao *laser*, apresentando resultados diferentes (ZHANG *et al.*, 2012). Um estudo *in vitro* revelou que o *laser* Nd-YAG inibiu significativamente colônias de *T. Rubrum* (CARNEY *et al.*, 2013). Outro estudo demonstrou que o referido *laser* obteve sucesso no tratamento de onicomicose, mesmo com diferentes parâmetros sendo utilizados (HOCHMAN, 2011; IBRAHIM; ALBALAT; EBRAHIM, 2019; ZHANG *et al.*, 2012). Por outro lado, alguns estudos

evidenciaram que tal *laser* não foi efetivo no tratamento da onicomicose (CARNEY *et al.*, 2013; HOLLMIG *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2018).

Portanto, em face do caráter controverso do assunto, o presente estudo pretende comparar a eficácia do tratamento da onicomicose com *lasers* Nd-YAG ou Er: YAG, em monoterapia e/ou em associação aos antifúngicos tópicos, em relação à monoterapia com antifúngicos tópicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

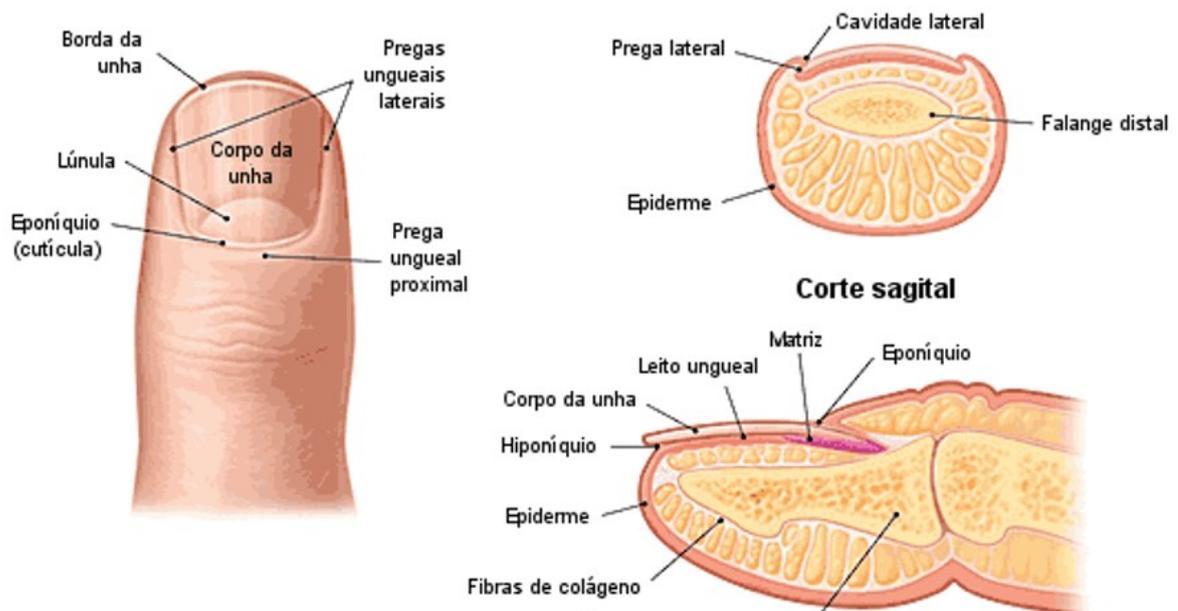
2.1 Unidade ungueal

A unidade ungueal, conforme esquematizada na figura 1, é composta pela matriz ungueal, lâmina ungueal (corpo da unha), leito ungueal, prega ungueal proximal e o hiponíquio (ZAIAS, 1972).

A matriz ungueal dá origem à lâmina ungueal e possui uma porção, por vezes visível através desta, conhecida como lúnula, a qual tem formato de meia lua e apresenta coloração brancacenta. A dobra ungueal proximal, por sua vez, é formada por dois componentes, o eponíquio (face dorsal) e a cutícula (face ventral). Já o hiponíquio é segmento curto de pele situado na margem distal do leito ungueal.

A lâmina ou placa ungueal é a parte mais evidente da unha, sendo formada por cerca de 80 a 90 camadas de células mortas queratinizadas, achatadas e intensamente aderidas entre si, atingindo espessura total de 0,25 a 0,6mm. Tal conformação determina características peculiares à lâmina ungueal, dentre as quais, a sua pobre permeabilidade e seu comportamento semelhante a um hidrogel, dentro do qual, moléculas pequenas e neutras apresentam melhor difusão (MURDAN, 2008).

Figura 1 - Unidade Ungueal



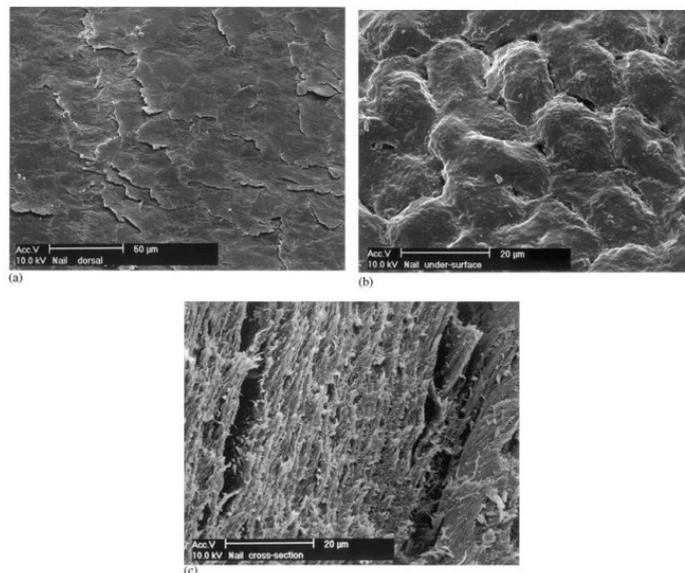
Fonte: Belda Júnior; Chiacchio; Criado (2014)

Um corte seccional da lâmina ungueal revela diferenças ultraestruturais entre suas porções ventral, intermediária e dorsal, evidenciada pela microscopia eletrônica

(Figura 2). Na porção dorsal, as células se sobrepõem para formar uma superfície lisa, uniforme e rígida, sendo formada por poucas camadas celulares. Já a porção intermediária da lâmina colabora com a maior parte da espessura da lâmina, é macia e flexível, sendo, entretanto, a única camada a conter “queratina dura” semelhante à encontrada nos cabelos. A porção ventral, tal qual a dorsal, é fina; é formada por “queratina macia” semelhante à pele, e sua superfície irregular colabora para a adesão da lâmina ao leito ungueal (LYNCH *et al.*, 1986).

Quimicamente, a lâmina ungueal é formada principalmente por proteínas/queratinas (80%), água e lipídeos (BADEN; GOLDSMITH; FLEMING, 1973). A rigidez da lâmina ungueal parece ser determinada pela orientação em sanduíche adotada pelas fibras de queratina, as quais são mantidas unidas pela presença de proteínas globulares cuja ligação é feita por pontes dissulfeto, que agem como uma “cola”. Contribuem ainda para a rigidez, a adesividade intercelular, a conformação geométrica da lâmina e seu conteúdo de água (MURDAN, 2008).

Figura 2 - Microscopia eletrônica de varredura da lâmina ungueal humana



(a) superfície dorsal (b) face ventral e (c) corte transversal
Fonte: Modificado de Murdan (2008)

O conteúdo aquoso da lâmina ungueal (10-30%) é o responsável pela hidratação, flexibilidade e elasticidade da unha (BADEN; GOLDSMITH; FLEMING, 1973), sendo ainda responsável por permitir a ablação ungueal através de *lasers* de comprimento de onda com afinidade pela água ((MORAIS *et al.*, 2013; NEEV *et al.*, 1997).

A lâmina é produzida pela matriz ungueal a uma velocidade média de 1mm/mês (pododáctilos) a 3mm/mês (quirodáctilos), de forma tal que sua renovação completa ocorre lentamente em 6 a 18 meses (LYNCH *et al.*, 1986). Além do crescimento linear, há ainda um incremento na espessura da lâmina à medida que a mesma se distancia da matriz, por meio da adição de camadas celulares a partir do leito ungueal, colaborando para um incremento de 20% na massa ungueal (JOHNSON; SHUSTER, 1993). Entretanto, sabe-se que vários fatores como idade, temperatura ambiental, dominância da mão, sexo, gestação, estado nutricional e determinadas drogas podem interferir ora positiva ora negativamente no crescimento ungueal (BADEN; GOLDSMITH; FLEMING, 1973).

2.2 Onicomicose

Onicomicose é termo genérico usado para descrever os processos patológicos de etiologia fúngica que acometem a unidade ungueal. A onicomicose pode ser causada por uma grande diversidade de espécies fúngicas, as quais, através de mecanismos patogênicos peculiares, ao invadirem o espaço subungueal e a lâmina ungueal, determinam uma grande gama de alterações morfológicas (HAY; BARAN, 2011; ZAIAS; DRACHMAN, 1983). As infecções dos tecidos moles periungueais são estudadas separadamente mediante denominação de paroníquia, mesmo que eventualmente determinadas por agentes fúngicos.

A onicomicose é infecção fúngica responsável por 15 a 40% das doenças ungueais e afeta cerca de 5-10% de toda a população mundial (GUPTA *et al.*, 2000; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013). A prevalência da onicomicose varia não somente entre as populações em todo o mundo, bem como apresenta aumento ao longo da vida dos indivíduos (BURZYKOWSKI *et al.*, 2003; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013).

Estudo brasileiro envolvendo pacientes institucionalizados mostrou a presença da doença em 37,3% dos pacientes avaliados com idade igual ou superior a 50 anos (n=75) (DINATO *et al.*, 2008). Os dígitos podais representam o sítio mais comum da doença, sendo a unidade ungueal do hálux a mais acometida, como demonstrado por estudos multicêntricos desenvolvidos no Brasil e no Canadá (GUPTA *et al.*, 2000; REIS *et al.*, 2010).

2.2.1 Classificação clínica da onicomicose

A classificação clínica da onicomicose, representada pela figura 3, é baseada nos quatro tipos clínicos específicos de alterações ungueais (ZAIAS, 1972), que são:

1. Onicomicose subungueal distal lateral: variedade clínica mais frequente (90%); a invasão começa no hiponíquio e na borda distal e lateral da lâmina ungueal, estendendo-se de forma lenta e progressiva até a borda proximal da unha.

2. Onicomicose subungueal proximal: é a forma clínica menos frequente, sendo observada com maior frequência em pacientes imunossuprimidos. Inicia-se pela invasão do fungo no estrato córneo da dobra ungueal proximal.

3. Onicomicose branca superficial: representa 2% a 5% da onicomicoses dermatofíticas. Caracteriza-se pela penetração *in situ* de estruturas fúngicas em direção ao interior da lâmina ungueal, podendo ser facilitada por traumas anteriores. É comumente observada nas unhas dos pés.

4. Onicodistrofia total: é o estágio final da onicomicose por dermatófitos, fungos filamentosos não dermatófitos e leveduras. Verifica-se acometimento da matriz ungueal e a totalidade da unha está alterada.

Figura 3 - Classificação da onicomicose, segundo local anatômico da presença e ação do fungo



Onicomicose subungueal distal lateral (1-4); onicomicose subungueal proximal (5); distrofia ungueal associada à paroníquia crônica (6); onicomicose superficial branca (7); onicomicose distrófica total (8)

Fonte: adaptado de Allevato (2009)

Tal classificação além de determinar dados sobre a prognose serviria para nortear a terapêutica, já que diferentes espécies fúngicas causam quadros clinicamente indistinguíveis entre si, tornando difícil uma terapêutica espécie direcionada (ZAIAS, 1972).

Desta maneira, a forma superficial branca, por acometer apenas a superfície da unha, pode ser tratada com medicamentos tópicos isoladamente, ao passo que, a

ocorrência da forma subungueal proximal determina uso obrigatório de terapia sistêmica, já que cursa com acometimento da matriz ungueal. Os pacientes HIV positivos são os principais afetados por esta forma da doença, caracteristicamente de coloração branca e de rápida progressão distal, sendo esta quase invariavelmente causada pelo *T. rubrum* (CARVALHO, 1990; PROSE; ABSON; SCHER, 1992).

Em contrapartida, a forma subungueal distal lateral, por não apresentar comprometimento da matriz ungueal, apresenta melhor prognóstico que esta última, com possibilidade de terapêutica tópica, sistêmica ou a associação de ambas (ZAIAS; DRACHMAN, 1983). Por fim, a forma distrófica total representa a via final da evolução de todas as outras formas clínicas, sendo caracterizada pelo completo acometimento da lâmina e da matriz ungueal.

A forma subungueal distal lateral é o subtipo mais encontrado na prática clínica, sendo até 360 vezes mais frequente que a forma subungueal proximal (GUPTA *et al.*, 2000). Em geral, há a invasão da placa ungueal a partir de uma infecção cutânea preexistente, sendo o agente etiológico mais comum de tal forma, o *T. rubrum* (BURZYKOWSKI *et al.*, 2003; HAY; BARAN, 2011).

2.2.2 Etiologia da onicomicose

Os avanços obtidos no entendimento da onicomicose, por meio da descoberta de novas espécies fúngicas envolvidas, de novos mecanismos de invasão ungueal, da descrição de infecções mistas, da expansão mundial dos quadros de imunossupressão (HIV), entre outros, revelariam a necessidade de muitas novas revisões do tema. Por conseguinte, classificações mais compreensivas vêm sendo propostas sucessivamente (Quadro 1) (BARAN, 1998; HAY; BARAN, 2011).

Quadro 1 - Classificação atual e revisada da onicomicose

Classificação	Características clínicas	Principais agentes etiológicos
SO - Superficial (branca ou negra) a. Localizada ou transversa b. Localizada ou transversa, de origem proximal c. De penetração profunda	A invasão fúngica pode se originar através de penetração da camada superficial da lâmina (a) ou através da dobra ungueal proximal (b), sendo este último mecanismo mais comum. Em alguns casos de doença superficial inicial há penetração profunda dos agentes fúngicos, a qual pode estar associada a estados de imunossupressão (c)	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>Acremonium spp.</i> <i>Scytalidium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i>
DSLO - Subungueal distal lateral	A invasão fúngica ocorre inicialmente através do hiponíquio, com posterior evolução e acometimento da face ventral distal e/ou lateral da lâmina ungueal. Características clínicas incluem hiperkeratose e uma gama de discromias incluindo melanoníquia, onicólise (que pode se apresentar isoladamente), e estrias longitudinais na porção lateral ou medial da lâmina ungueal	Dermatófitos (<i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>E. floccosum</i>) <i>C. albicans</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Scytalidium spp.</i> <i>S. brevicaulis</i>
PSO - Subungueal proximal a. Localizada b. Estriada (transversa ou longitudinal) c. Secundária à paroníquia	Invasão fúngica através da dobra ungueal proximal, através da cutícula, alcançando a matriz ungueal e com posterior extensão distal da doença	<i>T. rubrum</i> , <i>Fusarium spp.</i>
EO - Endonix	A invasão ocorre a partir da borda livre distal com invasão do core da lâmina ungueal, causando discromia e descamação lamelar da superfície. O leito ungueal é poupado e não há hiperkeratose subungueal	<i>T. soudanense</i> <i>T. violaceum</i>
TOD - Distrófica total a. Primária b. Secundária	Primária – acometimento conjunto de todos os elementos ungueais e tecidos periungueais. Vista nos casos de profunda imunossupressão (SIDA) e em pacientes com candidíase mucocutânea. Secundária – representa estágio avançado de evolução das outras formas de onicomicose já com distrofia total da lâmina ungueal	Dermatófitos <i>C. albicans</i> <i>Scytalidium spp.</i>
Padrão misto Secundária	Combinação de duas outras formas da doença A invasão da unidade ungueal ocorre secundariamente às alterações desencadeadas por outras patologias, e.g. psoríase, líquen plano ungueal, entre outros.	<i>T. rubrum</i> <i>Fusarium spp.</i>

Os agentes mais comumente envolvidos na afecção da unidade ungueal são classicamente conhecidos como fungos dermatófitos. Tais fungos são capazes de usar a queratina como fonte energética através da produção de enzimas chamadas queratinases (TAKASUKA, 2000).

Os principais gêneros de fungos dermatófitos causadores de doença ungueal são representados pelo *Epidermophyton*, *Microsporum*, e *Trichophyton*, sendo este último o que abriga as espécies fúngicas mais frequentes e importantes - *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* (BURZYKOWSKI *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2000). Entretanto, apesar da elevada frequência dos agentes dermatófitos (50-90%), as leveduras (*Candida spp.*, 2-10%) e os fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND, 2-8%) também podem ser responsáveis pela doença (DI CHIACCHIO *et al.*, 2013; EVANS, 1998; GUPTA *et al.*, 2000; REIS *et al.*, 2010).

A participação de FFND como agentes etiológicos da onicomicose ainda representa um campo de profunda controvérsia entre os estudiosos. A frequência da doença causada por espécies de *Candida* aumenta consideravelmente quando considerada isoladamente a doença dos quirodáctilos (29,2%) (DI CHIACCHIO *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2000; REIS *et al.*, 2010)

2.2.3 Fatores de risco para onicomicose

Vários são os fatores de risco associados à ocorrência da onicomicose, dentre os quais se destacam a idade elevada, traumas locais, prática de esportes, diabetes mellitus, obesidade, doença vascular, patologia osteoarticular, imunossupressão, ocorrência da doença em familiares e o uso de corticoides (ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; DINATO *et al.*, 2008; GUPTA *et al.*, 2000; WATANABE *et al.*, 2010).

Em grupos de risco, como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a doença pode apresentar prevalência de até 30%, principalmente quando a contagem de linfócitos T CD4+ está abaixo de 400 células/mm³ (CARVALHO, 1990; EVANS, 1998; PROSE; ABSON; SCHER, 1992).

Existem ainda vários fatores relacionados a falhas terapêuticas, recidivas e/ou reinfecções, os quais também devem ser considerados no momento da determinação terapêutica, de sua duração e quando da decisão do emprego de tratamento para prevenção de recidiva/reinfecção após a suspensão do tratamento

sistêmico. Idade avançada, baixo ritmo de crescimento ungueal, sexo masculino, hiperkeratose subungueal >2mm, envolvimento de matriz/porção lateral ungueal e a presença de dermatofitomas são alguns dos fatores prognósticos para falha da cura clínica e/ou micológica (SCHER *et al.*, 2007; SERGEEV; GUPTA; SERGEEV, 2002; SIGURGEIRSSON, 2010).

2.2.4 Diagnóstico da onicomicose

2.2.4.1 Diagnóstico clínico de infecção ungueal

Os sinais clínicos de infecção fúngica ungueal (Quadro 2) devem ser utilizados com cautela, quando de forma isolada na definição diagnóstica, já que não são específicos da onicomicose, podendo ser decorrentes de uma série de outras patologias que comumente afetam a unidade ungueal (ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; ALLEVATO, 2010)

Quadro 2 - Critérios para o diagnóstico de onicomicose causada por dermatófitos

Critérios clínicos	Critérios laboratoriais
<p style="text-align: center;"><u>Primários</u></p> <p>Opacidades branco/amareladas ou castanho/alaranjadas ou estrias</p>	<p>Exame direto positivo Cultura positiva para dermatófitos</p>
<p style="text-align: center;"><u>Secundários</u></p> <p>Onicólise /Hiperkeratose subungueal/ Debris/ Espessamento da lâmina ungueal</p>	

Fonte: Adaptado de Scher *et al.* (2007)

A onicólise, por exemplo, pode estar presente na psoríase ou estar associada à hiperkeratose subungueal ou trauma. O espessamento ungueal, por vezes associado ao trauma, é comumente visto na onicogribose, no líquen plano e na psoríase. Outras características como sulcos, pontos, onicosquiza, opacidades, hemorragias subungueais, leuconíquia e ressecamento da superfície ungueal, também são inespecíficos, porém agregam valor presuntivo quando em conjunto ao universo de dados clínicos (ALLEVATO, 2010; ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013; NAKAMURA;

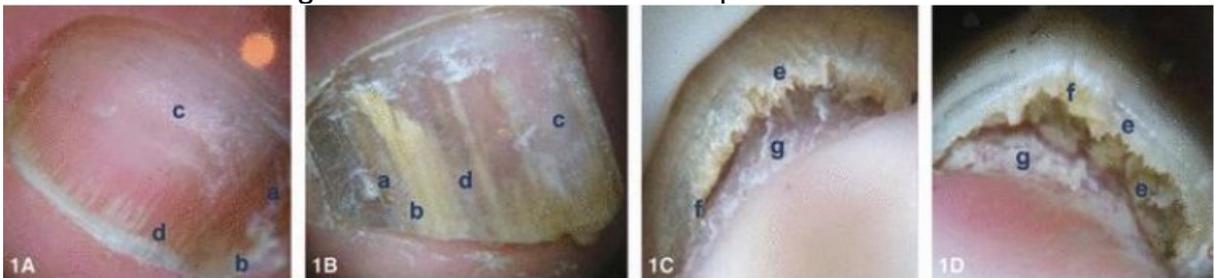
COSTA, 2012). Embora não patognomônicos, tais sinais, junto à experiência clínica, são úteis para a definição dos pacientes a serem submetidos à avaliação micológica (SCHER *et al.*, 2007).

2.2.4.2 Diagnóstico dermatoscópico da infecção fúngica ungueal

O dermatoscópio, embora apenas recentemente, também tem sido avaliado como instrumento auxiliar no diagnóstico da onicomicose, dado seu amplo acesso por dermatologistas e pela versatilidade na avaliação ungueal (NAKAMURA; COSTA, 2012; PIRACCINI *et al.*, 2013). Entretanto, poucos ainda são os estudos acerca do tema. Um estudo transversal descritivo, realizado no Rio de Janeiro, envolveu a avaliação dermatoscópica de unidades ungueais de 500 pacientes com onicopatias, visando demonstrar os achados dermatoscópicos presentes nas doenças ungueais mais comuns (NAKAMURA; COSTA, 2012).

Os achados relativos aos pacientes com onicomicose são demonstrados na figura 4 e no quadro 3. Análises sobre a frequência dos achados ou acerca do valor do método no diagnóstico das onicopatias não foram abordados pelos autores.

Figura 4 - Achados dermatoscópicos de onicomicose



Onicomicose (1A-1D); lâmina ungueal (dorso) (1A-1B); borda ungueal livre (1C-1D): cromoníquia (a), onicólise (b), opacidade (c), estrias distais (d), ceratose ungueal com aspecto de “ruínas” (e), cromoníquia (f), dermatofitoma (g).

Fonte: Adaptado de Nakamura e Costa (2012)

Outro estudo recente visou analisar o uso da dermatoscopia no diagnóstico diferencial entre onicomicose subungueal distal lateral e trauma ungueal, em casos de onicólise isolada em unha única, bem como, descrever a sensibilidade e especificidade dos sinais dermatoscópicos (PIRACCINI *et al.*, 2013). Os autores identificaram padrões dermatoscópicos peculiares e recorrentes nos casos de onicomicose subungueal distal lateral e não vistos nos casos de trauma como (a)

borda espiculada proximal à área de onicólise (sensibilidade=100%), e (b) estrias longitudinais (sensibilidade = 86.5%, 95% CI = 75.5–95.5%; especificidade = sensibilidade).

Quadro 3 - Achados dermatoscópicos da onicomicose

Nakamura e Costa (2012) §	<p>Lâmina ungueal Cromoníquia: amarela/marrom/verde/relacionada a trauma (hematoma) Onicólise: distal/lateral/distal lateral Opacidade Estrias esbranquiçadas longitudinais Borda livre ungueal Ceratose subungueal: aspecto em ruínas Cromoníquia: ventral/dorsal Dermatofitoma Pele adjacente à unha Ressecamento Descamação</p>
Piraccini <i>et al.</i> (2013) α n=50	<p>Lâmina ungueal Margem proximal da onicólise de limite irregular e espiculado Estrias longitudinais Pontos e glóbulos enegrecidos devido a hemorragias subungueais Áreas homogêneas opacas de coloração branca, amarelada ou marrom (onicólise)</p>

§: n não exposto pelos autores; α: estudo envolvendo apenas pacientes com DSLO.

Fonte: Do autor.

2.2.4.3 Diagnóstico laboratorial da infecção ungueal

Estudos de análise custo-efetividade realizados nos Estados Unidos demonstraram ser mais vantajoso, sob o ponto de vista econômico, a realização de avaliação micológica em todos os pacientes com suspeita clínica de onicomicose, do que apenas tratá-los empiricamente (MEHREGAN; GEE, 1999). Tal recomendação é embasada no alto custo da terapêutica sistêmica bem como pela habitual necessidade de tratamentos de longa duração, sobretudo em pacientes idosos ou com extenso acometimento ungueal.

Por conseguinte, alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, bem como baixo custo, são características desejáveis a testes micológicos a serem usados no rastreio de paciente com suspeita da doença. Para tal, Lilly *et al.* (2006) desenvolveram estudo visando avaliar a efetividade de testes micológicos vastamente usados no diagnóstico da onicomicose, quando realizados por diversas

técnicas e/ou interpretados por diversos profissionais (n=204). A avaliação de fragmento ungueal (*clipping*) corado pelo PAS (Ácido periódico de Schiff) se mostrou como método mais sensível para o diagnóstico (98,8%), sendo seguido pela microscopia direta com clarificação pela potassa (KOH) (79,3-94,5%) e pela cultura (57,3-69,3%).

Entretanto, o PAS, apesar de muito sensível, apresentou a pior relação custo benefício dentre todos os testes, levando os autores a indicarem o uso de microscopia direta com clarificação pelo KOH com coloração pelo clorazol negro como método de escolha dentre os avaliados (LILLY *et al.*, 1999).

No Brasil, o uso combinado da microscopia direta com clarificação pelo KOH e da cultura na avaliação inicial dos pacientes é comum e quase que sistemática. Entretanto, a positividade da cultura não é necessária ou suficiente para a indicação do diagnóstico da doença, já que fungos podem ser isolados a partir de unhas normais e nem todas as unhas doentes determinarão isolamento do agente (ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013).

Assim, é de grande valia ressaltar a obrigatoriedade da cultura apenas como controle de cura já que o teste se presta à avaliação da viabilidade biológica dos elementos fúngicos eventualmente presentes na amostra, tendo menor importância como ferramenta diagnóstica inicial (ARRESE; PIÉRARD-FRANCHIMONT; PIÉRARD, 1999; DI CHIACCHIO *et al.*, 2013).

Por conseguinte, o correto diagnóstico dependerá da concomitância de achados laboratoriais e de critérios clínicos (SCHER *et al.*, 2007).

Quanto à realização de antifungograma, estudos ainda são divergentes quanto ao seu uso rotineiro e valor prático, pois não há estreita correlação entre a resistência detectada *in vitro* e a encontrada clinicamente (EVANS, 1998).

2.2.5 Diagnóstico de cura clínica e micológica

Não há consenso quanto aos critérios a serem usados na determinação de cura ou falha terapêutica em ensaios clínicos ou mesmo na prática diária. Ao longo do tempo, diversos autores têm se valido da avaliação micológica negativa, através

de cultura, em associação à avaliação clínica mostrando completo clareamento da lâmina ungueal, para determinar a real cura dos pacientes.

O principal ponto de atrito se estabelece quanto do uso de testes que carecem da capacidade de avaliação da viabilidade biológica dos achados, e.g. exame micológico direto, *clipping* ungueal, entre outros. Tais exames podem revelar a presença de hifas nas amostras analisadas, porém não determinam se as mesmas são viáveis e assim não seriam adequados à avaliação de cura microbiológica. Por conseguinte, um grupo de especialistas de várias nacionalidades publicou proposta de critérios visando dar maior uniformidade ao assunto (Quadro 4) (SCHER *et al.*, 2007).

Quadro 4 - Critérios de cura e de falha terapêutica propostos para a avaliação de pacientes em ensaios clínicos, segundo aspectos clínicos e laboratoriais

<p>Critérios para definição de cura global (clínica e micológica)</p>	<p>Completa ausência de sinais de onicomicose (neste caso, é dispensável a avaliação micológica)</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>Avaliação micológica negativa, acompanhada de um ou mais dos seguintes:</p> <p>(a) hiperqueratose subungueal distal ou onicolise residual acometendo menos que 10% da extensão da lâmina ungueal;</p> <p>(b) espessamento ungueal que não melhora com tratamento devido comorbidades</p>
<p>Critérios para definição de falha terapêutica</p>	<p>Avaliação micológica positiva</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>Presença de quaisquer dos quatro seguintes sinais, mesmo na presença de avaliação micológica negativa:</p> <p>(a) alterações residuais compatíveis com infecção por dermatófitos acometendo área superior a 10% da lâmina ungueal;</p> <p>(b) máculas branco-amareladas, castanho</p>

	alaranjadas ou estrias ungueais; (c) hiperkeratose acometendo os recessos ungueais laterais
--	--

Fonte: Adaptado de Scher *et al.* (2007)

2.2.6 Tratamento da onicomicose

A onicomicose pode causar, desde simples incômodo estético aos pacientes acometidos, bem como atuar como facilitador à entrada de outros agentes infecciosos, predispondo a infecções regionais ou sistêmicas, como erisipela e celulite, sobretudo em pacientes com comorbidades. No entanto, tais pacientes usualmente são polimedicados, o que pode acarretar interações medicamentosas e toxicidade dos antifúngicos sistêmicos (GUPTA; MAYS, 2018).

Não restritos à toxicidade, outros desafios dificultam o tratamento, dentre os quais, a grande diversidade de patógenos, a longa duração dos tratamentos (3 a 18 meses), a baixa penetração das drogas na lâmina ungueal, o alto custo das medicações tópicas e sistêmicas, as altas taxas de não resposta, recidiva e/ou reinfecção (EVANS, 1998; MEHREGAN; GEE, 1999; SIGURGEIRSSON *et al.*, 2010).

Existem quatro classes de antifúngicos aprovados e utilizados no tratamento da onicomicose: as alilaminas, derivados azólicos, morfolinas e hidroxipiridonas. WELSH; VERA-CABRERA; WELSH, 2010).

O mecanismo de ação desses agentes usualmente se baseia na destruição de componentes da parede celular fúngica, composta por ergosterol, o qual mantém a fluidez da membrana, confere à ela permeabilidade e é essencial para viabilidade das células fúngicas. Acredita-se que a destruição do ergosterol afete a integridade e função da membrana celular fúngica, bem como é capaz de inibir seu crescimento (RODRIGUEZ *et al.*, 1985).

As alilaminas, representadas pela terbinafina e a naftifina, inibem a esqualeno epoxidase, presente na via de biossíntese do ergosterol que compõe a parede fúngica, causando destruição do fungo (GUPTA; SAUDER; SHEAR, 1994).

Os derivados azólicos, por sua vez, inibem a enzima lanosterol 14 alfa-desmetilase da via de biossíntese do ergosterol (WELSH; VERA-CABRERA;

WELSH, 2010). Os agentes mais amplamente utilizados desta classe são o itraconazol (SPORANOX, 2011) e uso *off label* do fluconazol (SCHER *et al.*, 1998).

Recentemente, outro antifúngico da classe, solução de efinaconazol 10%, teve seu uso aprovado para tratamento tópico da onicomicose (LIPNER; SCHER, 2015).

A terceira classe de antifúngicos são as morfolinas, incluindo a amorolfina tópica, que é aprovada para uso na Europa, mas não na América do Norte (BARAN *et al.*, 2007). A amorolfina inibe a 14 redutase e a 7-8 isomerase da via de biossíntese do ergosterol (POLAK, 1992).

Finalmente, a classe das hidroxipiridonas inclui agentes tópicos, como ciclopirox olamina que tem mecanismo de ação mal compreendido, mas que pode envolver quelação do ferro ou dano oxidativo (BELENKY; CAMACHO; COLLINS, 2013; LEE *et al.*, 2005). O esmalte de ciclopirox olamina 8% foi aprovado pelo FDA em 1999 para tratamento de onicomicose leve a moderada. (DERMIK LABORATORIES, 2003).

2.2.6.1 Tratamento tópico

Dada a possibilidade de interação das medicações sistêmicas e seus efeitos colaterais, ainda existe amplo espaço para o uso de medicações tópicas ou terapias baseadas em equipamentos.

A queratina ungueal, compacta e dura, apresenta-se pouco permeável aos agentes externos, restringindo o acesso tanto de drogas quanto de microrganismos (NAKAMURA; COSTA, 2012). Embora os agentes tópicos garantam proximidade com o sítio de infecção, a manutenção da droga em níveis terapêuticos é tarefa difícil. Por conseguinte, muitos autores tem historicamente desencorajado o uso isolado da terapia tópica.

Entretanto, o surgimento de novas medicações nas últimas décadas tem garantido certo espaço ao tratamento tópico. Autores advogam seu uso apenas em casos leves de DSLO, com afecção limitada a não mais que 02 unhas, com envolvimento de até os 2/3 distais da lâmina, e aos casos de SO simples (GUPTA; SCHER; DONCKER, 1997; MURDAN, 2002).

As preparações tópicas mais ativas são representadas pelos esmaltes. Duas drogas são amplamente comercializadas sob tal apresentação no Brasil e no mundo

– o ciclopirox 8% e a amorolfina 5%. Tais esmaltes, após a aplicação, formam um filme insolúvel à água sobre toda a superfície da lâmina ungueal. O processo de evaporação aumenta a concentração do ativo no filme muito além da concentração da apresentação comercial, constituindo um depósito da droga e potencializando a penetração dos ativos pelo aumento do gradiente transungueal (MURDAN, 2002). Ao ser liberado, o ativo atravessa toda a espessura da lâmina e conseqüentemente atinge o leito ungueal exercendo sua ação terapêutica (HOLLMIG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2012).

Tais medicações têm mostrado taxas razoáveis de cura clínica e micológica, as quais variam de 9 a 56% (GUPTA; FLECKMAN; BARAN, 1992; SCHALKA; NUNES; GOMES NETO, 2012).

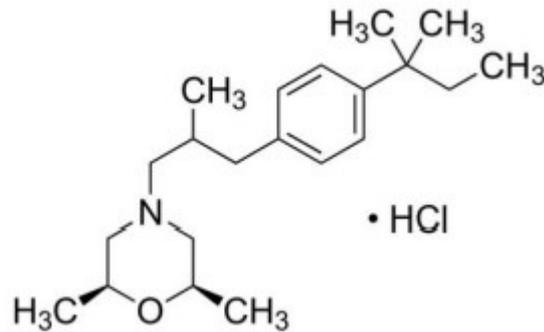
2.2.6.1.1 Amorolfina

O cloridrato de amorolfina (C₂₁-H₃₅-NO.HCl) é droga antifúngica pertencente à classe dos agentes morfolínicos, com atividade fungicida e fungistática (Figura 5). Age predominantemente sobre a síntese da membrana celular fúngica, por ação inibitória sobre duas enzimas fúngicas – delta-14-redutase e delta-7-8-isomerase – envolvidas na formação do ergosterol, resultando em conseqüente acúmulo de ergosterol no citoplasma celular e impedindo a formação da membrana celular fúngica (POLAK, 1992).

A amorolfina possui amplo espectro de ação fungistática *in vitro*, sendo ativa contra fungos dermatófitos, leveduras, fungos filamentosos não-dermatófitos, fungos demáceos, fungos dimórficos e bactérias do gênero *Actinomyces* (DE VROEY *et al.*, 1996; LOCERYL, 2020). Os agentes dermatófitos são sensíveis à amorolfina, diferente de outros agentes como *Aspergillus*, zigomicetos e *Fusarium*, os quais são pouco sensíveis à ação da droga (POLAK, 1992).

A amorolfina apresenta ainda ação fungicida sobre várias espécies fúngicas, entretanto, tal característica é dependente da concentração e do tempo de exposição à substância. *In vitro*, níveis de 0.001µ/ml, quando mantidos por mais de 48 horas, apresentam ação fungicida para a grande maioria dos dermatófitos (POLAK, 1992; POLAK, 1993).

Figura 5 - Estrutura química do cloridrato de amorolfina



Fonte: Merck (2021)

O esmalte de amorolfina comercialmente disponível no Brasil apresenta-se como solução transparente e contém em sua fórmula a amorolfina a 5%, Eudragit RL 100, glicerol triacetato, butil acetato, etil acetato e o etanol. Segundo informações contidas em bula do produto, o esmalte deve ser aplicado de 1 a 2 vezes por semana, pelo período de 6 meses (quirodactílicos) a 9-12 meses (pododactílicos) (LOCERYL, 2020).

A molécula da amorolfina apresenta propriedades lipofílicas e se apresenta sob forma não ionizada no pH ungueal, próximo a 7,4. Estas características, bem como a concentração da droga, o veículo/solvente utilizado e a frequência de aplicação são importantes elementos para a penetração da amorolfina através da lâmina ungueal e da parede celular fúngica (MURDAN, 2002).

Estudo *in vitro* com o esmalte de amorolfina a 5% aplicados a unhas de diversas morfologias e durezas, demonstrou peculiaridades da farmacocinética apresentada pela droga. Após 24 horas de contato com a lâmina, as concentrações são cerca de 100 vezes mais altas nas camadas superficiais da unha do que nas camadas inferiores (POLAK, 1993). Entretanto, mesmo as pequenas concentrações alcançadas no leito ungueal ainda se mostraram suficientes para inibir o crescimento da maioria das espécies de dermatófitos (MURDAN, 2002; POLAK, 1993).

A capacidade de penetração da amorolfina através da lâmina ungueal, alcançando o tecido subungueal, foi também demonstrada em pacientes com onicomicose. Dois grupos de pacientes foram submetidos ao uso do esmalte de

amorolfina 5% em etanol ou em cloreto de metileno, duas vezes por semana, pelo período de 4 semanas. Material subungueal foi coletado aos 3, 7, 10 e 14 dias após a interrupção do tratamento e testado para o crescimento de agentes fúngicos em meios de cultivo específicos e quanto à sua capacidade de inibir o crescimento de inóculos frescos de *T. rubrum*.

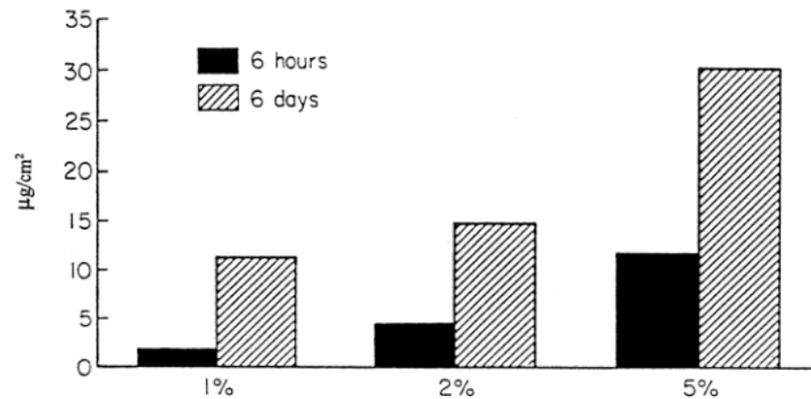
Tais testes visaram avaliar a presença de agentes fúngicos viáveis na amostra e a biodisponibilidade da droga nos debris subungueais, respectivamente. Após o período de 14 dias, 91% das amostras apresentavam atividade inibitória sobre os inóculos de *T. rubrum* e 84% das amostras não resultavam em crescimento fúngico nas culturas. Tais resultados ressaltam não apenas a capacidade de penetração da amorolfina no material subungueal, mas também a manutenção local de concentrações antifúngicas efetivas (MENSING; POLAK-WYSS; SPLANEMANN, 1992).

A importância da concentração do ativo quanto à farmacocinética tópica da amorolfina foi também alvo de estudo *in vitro* (Figura 6) (PITTROF *et al.*, 1992), reproduzido *in vivo* ((DE VROEY *et al.*, 1996).

Este último estudo demonstrou o efeito clínico de duas diferentes concentrações de amorolfina em esmalte, 2 e 5%, no tratamento da onicomicose, através de ensaio clínico randomizado. Inicialmente, 157 pacientes com onicomicose subungueal distal lateral com até 80% de extensão de comprometimento da lâmina foram incluídos e randomicamente distribuídos em 02 grupos, os quais seriam tratados com amorolfina a 2% ou a 5%, pelo período de 6 meses.

Após perdas, 100 pacientes concluíram a avaliação clínica e micológica três meses após o fim do tratamento. Os resultados demonstraram melhora/cura clínica em 67% e cura micológica em 55% dos pacientes do grupo de amorolfina 2%; melhora/cura clínica em 70% e cura micológica em 60% dos pacientes do grupo de amorolfina a 5%. A taxa global (clínica + micológica) de cura foi 38% no grupo de amorolfina 5% (n=51) versus 12% no grupo de amorolfina 2% (n=49) (LAUHARANTA, 1992).

Figura 6 - Penetração *in vitro* da amorolfina em membranas de cascos suínos em função de sua concentração no esmalte e tempo de exposição



Fonte: Adaptado de Pittrof *et al.* (1992)

Há um incremento na penetração da amorolfina de acordo com o aumento do tempo de exposição e aumento da concentração da droga no esmalte (6 horas versus 6 dias).

2.2.6.1.2 Efinaconazol

Efinaconazol solução tópica a 10% é um novo triazol recentemente aprovado para o tratamento da onicomicose. Inibe a enzima lanosterol 14 alfa-desmetilase da via de biossíntese do ergosterol, possuindo potente ação antifúngica contra fungos dermatófitos, não dermatófitos e *Candida ssp.* (LIPNER; SCHER, 2015).

O efinaconazol tem potente ação antifúngica contra dermatófitos comparável à da terbinafina e amorolfina, maior ação contra *Candida spp.* do que itraconazol e é comparável a terbinafina e mais eficaz que amorolfina, ciclopirox e itraconazol contra fungos não dermatófitos. (SIU *et al.*, 2013).

Agentes triazólicos, como fluconazol e itraconazol, foram usados por via oral anteriormente, mas não topicamente para o tratamento da onicomicose. Esses agentes têm ação moderada antifúngica, mas espectros mais amplos do que alilaminas e morfolinas. (OGURA *et al.*, 1994).

O efinaconazol é o primeiro derivado azólico a ser aprovado pelo FDA nos EUA para o tratamento tópico da onicomicose (LIPNER; SCHER, 2015).

Em ensaio de biossíntese do ergosterol foi demonstrado que o efinaconazol inibiu a biossíntese de ergosterol em ambos *Trichophyton mentagrophytes* e *Candida Albicans*, sendo ainda mais eficaz que os dois medicamentos em comparação (itraconazol e clotrimazol) (TATSUMI *et al.*, 2013).

2.2.6.1.3 Naftifina

A naftifina é uma alilamina tópica disponível em ampla variedade de formulações e foi o primeiro agente antifúngico tópico de sua classe a ser utilizado para tratamento de infecções fúngicas superficiais (BIRNBAUM, 1990; NAFTIN, 2003a; NAFTIN, 2003b; STOUGHTON; SEFTON; ZELEZNICK, 1989).

Além da propriedade antifúngica, esta alilamina também apresenta atividade antibacteriana e anti-inflamatória, que podem ser úteis principalmente em dermatoses superficiais que por ventura apresentem infecção bacteriana e inflamação associadas. Além disso, foi demonstrado que a naftifina é eficaz com uso de apenas uma vez ao dia, o que favorecesse a adesão do paciente (GUPTA; RYDER; COOPER, 2008).

A ação fungicida da naftifina deve-se à inibição da esqualeno epoxidase (SE), que impede a produção do ergosterol e leva a acúmulo tóxico de esqualeno (BIRNBAUM, 1990). Tal droga demonstrou ter ação fungicida contra dermatófitos, incluindo *Trichophyton spp*, *Microsporum spp* e *Epidermophyton spp* (PETRANYI; GEORGOPOULOS; MIETH, 1981; GEORGOPOULOS *et al.*, 1981). Ensaios *in vitro* demonstram ainda que a ação da naftifina *in vivo* contra *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* é semelhante a do econazol e clotrimazol. É eficaz ainda contra espécies de *Candida*, incluindo *C. parapsilosis* e *C. albicans* (GEORGOPOULOS *et al.*, 1981; IVESSA; DAUM; PALTAUF, 1987)

Os eventos adversos observados tendem a ser locais, sendo leves a moderados em pequena proporção de pacientes. Efeitos sistêmicos não foram observados. (GUPTA; RYDER; COOPER, 2008)

3.2.6.1.4 Terbinafina

O cloridrato de terbinafina tópico ($C_{21}H_{26}ClN$ ou $C_{21}H_{25}N.HCl$) é uma alilamina com amplo especto de ação contra fungos patogênicos da pele, cabelos e unhas. Seu

mecanismo de ação consiste em bloquear a síntese inicial da produção da esqualeno epoxidase presente na membrana fúngica, o que leva à deficiência de ergosterol e a um acúmulo tóxico intracelular de esqualeno, resultando em morte fúngica (MICOSIL, 2021).

O cloridrato de terbinafina tópico apresenta um amplo espectro de ação contra fungos dermatófitos, como *Trichophyton* (por exemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* e *Epidermophyton floccosum*. Também é indicado para tratamento de condição conhecida como pitiríase versicolor causada por *Pityrosporum orbiculare*. Apresenta ainda ação fungicida contra leveduras do gênero *Candida* (por exemplo *C. albicans*) e *Malassezia*. Sua ação contra leveduras é fungicida (causa a morte/destruição fúngica) ou fungistática (impede ou dificulta o desenvolvimento fúngico), dependendo da espécie (MICOSIL, 2021).

Comercializado no Brasil sob os principais nomes comerciais de Micosil (Teuto), Funtyl (Cristália) e Lamisil (Novartis), sendo que o primeiro possui apresentações em creme 10mg/g e os outros dois apresentações em creme, spray e Lamisil ainda apresentação em gel (MICOSIL, 2021).

Segundo informações contidas em bula do produto, pode ser utilizado uma a duas vezes ao dia, por um período de 2 a 6 semanas nos pacientes com tinha dos pés, 2 – 4 semanas nos pacientes com tinha do corpo e candidíase cutânea e 4 semanas nos pacientes com tinha do couro cabeludo. Para onicomicose, em geral 6 semanas a 3 meses, com exceção dos pacientes que apresentem acometimento da unha do hálux, nos quais sugere-se tratamento de 6 meses ou mais. Os pacientes que apresentem pouco crescimento das unhas nas primeiras semanas de terapia são candidatos à tratamentos superiores a 3 meses (LAMISIL, 2021).

Estudos foram realizados com o objetivo de comprovar a eficácia e o perfil de segurança das três apresentações de cloridrato de terbinafina tópico nas indicações aprovadas, uma ou duas vezes ao dia, durante 1 semana de tratamento (TERBINAFINE, 1989; 1996).

Dezenove estudos controlados com a apresentação creme 1% comparada ao veículo do produto mostraram resultados positivos do cloridrato de terbinafina tópico em pacientes com tinha corporis, tinha cruris, tinha pedis, candidíase e pitiríase versicolor com índices de sucesso variando de 66% a 90%. Tais estudos mostraram superioridade do cloridrato de terbinafina tópico em relação ao placebo e

eficácia equivalente a antifúngicos como cetoconazol, clotrimazol, bifonazol e econazol (TERBINAFINE, 1989; 1996).

Oito estudos controlados com a apresentação solução tópica 1% mostraram sua eficácia em pacientes com tinha pedis, tinha corporis, tinha cruris e pitíriase versicolor, mostrando taxas de cura de 68% a 83% não somente em comparação ao placebo, mas também ao clotrimazol. Os índices de recorrência de 5% a 10% foram considerados razoáveis, principalmente devido ao longo período de seguimento dos estudos (TERBINAFINE, 1989; 1996).

A absorção sistêmica da droga é muito baixa, sendo menos de 5% da dose absorvida após aplicação tópica em humanos. Apresenta ainda tempo de ação longo, visto que menos de 10% dos pacientes com tinha do pé tratados com cloridrato de terbinafina tópico por 1 semana apresentam recorrência ou reinfecção por 3 meses após tratamento. Estudos evidenciam que mesmo após interrupção do tratamento, ainda há depósito da droga na camada córnea do local tratado. (MICOSIL, 2021).

2.2.6.2 Uso de lasers sólidos no tratamento da onicomicose

Entende-se por laser de estado sólido todo laser cujo meio ativo é do tipo cristalino, vítreo ou cerâmico. Lasers de estado sólido tem apresentado uma constante evolução desde a demonstração do primeiro *laser* em 1960 (MAIMAN, 1960).

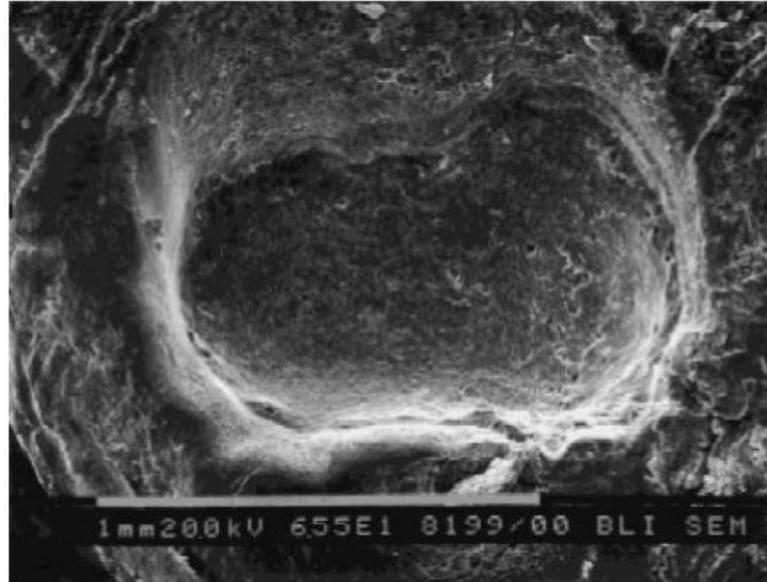
Alguns tipos de materiais de estado sólido apresentam excelentes propriedades como meio de ganho para *laser*. Estes materiais geralmente consistem de cristais ou vidros dopados com íons de metais terrestres raros na maioria dos casos. O material hospedeiro deve ser transparente ao comprimento de onda do laser para que não haja absorção da radiação laser na medida em que esta é gerada no meio de ganho. Além disso, estes materiais devem possuir características estruturais específicas, mecânica, elétrica, térmica e óptica que permitam a este operar sob as mais diversas condições experimentais. As espécies laser (dopante) são inseridas ao longo do processo de crescimento do material tipicamente na forma de átomos duplamente ou triplamente ionizados integrando o interespaço do material hospedeiro (PINTO, 2014).

Alguns dos principais meios ativos utilizados como hospedeiros em lasers de estado sólido são óxidos como as safiras (Al_2O_3), granadas ($\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ – YAG) e aluminatos (YAIO_3 - YALO), vanadatos como os cristais (YVO_4 – YVO) e (GdVO_4 – GdVO) ou fluoretos como o cristal de fluoreto de ítrio e lítio (YLIF_4 – YLF). Em geral, estes cristais são dopados com neodímio (Nd), embora também possam ser dopados com outros íons terrestres raros triplamente ionizadas como é o caso dos lasers de érbio (Er^{3+}), hólmio (Ho^{3+}), túlio (Tm^{3+}) e itérbio (Yb^{3+}), metais de transição como é o caso dos íons (Cr^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Ti^{3+} e V^{2+}) (PINTO,2014).

Alguns desses *lasers* tem sido utilizados amplamente na área médica. Neev *et al.* (1997), investigaram a utilização de vários *lasers* pulsados na ablação controlada *in vitro* da lâmina ungueal extraída de cadáveres, i.e. Er:YAG (2940nm, 250 μ s), Ho:YSGG (2080nm, 250ms), XeC1 Excimer (308nm, 15ns) e um sistema de pulso variável “Chirped Pulse Amplifier” (1050nm, 350fs) (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). Os *lasers* foram avaliados quanto a propriedades ablativas e a danos colaterais à lâmina. Dentre os *lasers* investigados, o Er:YAG 2940nm, infravermelho de alta afinidade, demonstrou ótima ablação linear, de 20 μ m/pulso (10J/cm², 250 μ s, diâmetro de feixe: 1mm), inferior apenas ao sistema “Chirped Pulse Amplifier”.

Quanto aos efeitos colaterais à lâmina, o Er:YAG provocou danos colaterais negligenciáveis nas crateras rasas, e poucas, porém largas fendas nas crateras profundas; as paredes e assoalho das crateras não apresentaram sinais de derretimento (Figura 7).

Figura 7 - Microscopia eletrônica de varredura de cratera criada pelo laser de Er:YAG no leito ungueal

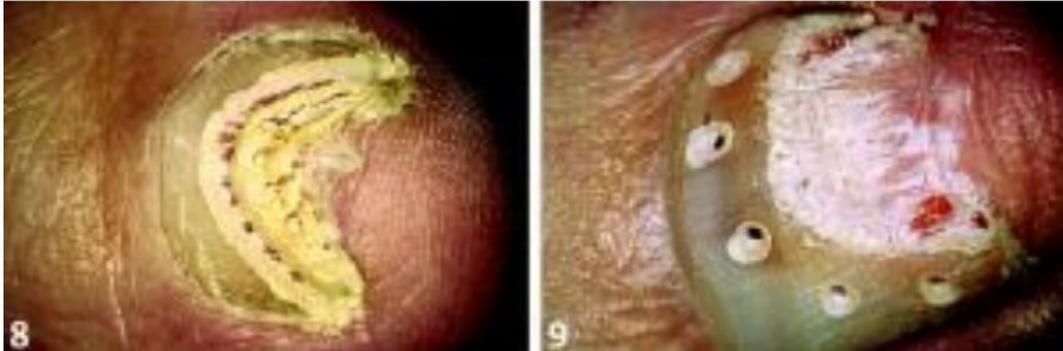


Fonte: Adaptado de Neev *et al.* (1997)

Foss (2005), publicou artigo acerca de sua experiência pessoal no uso do *laser* de Er:YAG em indicações alternativas (“off-label”). Quanto à onicomicose, o autor apresenta casos tratados, desde 1999, por ablação ungueal visando remoção de toda a porção comprometida pela doença, como demonstrado pela Figura 8 (A).

O autor refere ainda à possibilidade de realização de perfurações proximais à área de ablação, as quais são preenchidas com antifúngicos tópicos, segundo o mesmo, visando dar proteção à matriz ungueal contra a progressão proximal da doença (Figura 8, A-B). A ablação das porções mais espessas é feita com parâmetros de 1-1,5J/cm² (10Hz; diâmetro de feixe: 5mm), os quais são reduzidos para permitir maior precisão e conforto ao paciente na finalização do processo (0,3J/cm²; 3-5Hz; diâmetro de feixe: 1mm). Alguns pacientes demandam a realização de várias sessões, em geral até três, para conclusão do tratamento. Dados acerca de cura clínica ou micológica não foram apresentados pelo autor (FOSS, 2005).

Figura 8 - Tratamento da onicomicose com uso do laser de Er:YAG segundo técnica descrita por Foss (2005)



Fonte: Adaptado de Foss (2005)

Dr. Volker Kunzelmann (Dessau, Alemanha), durante a 34ª Conferência da Sociedade Micológica de Língua Alemã (DEUTSCHSPRACHIGE MYKOLOGISCHE GESELLSCHAFT, em 2001, também demonstrou sua técnica pessoal empregando o *laser* de Er:YAG no tratamento da onicomicose, com a retirada de toda a área da lâmina comprometida pela infecção. As margens de tratamento, histologicamente estéreis, seriam adequadas ao recebimento da terapêutica oral subsequente, segundo relata o autor. A técnica foi originalmente desenvolvida visando aumentar a eficácia da terapêutica sistêmica, diminuindo a dose das drogas orais e conseqüentemente, o custo total e tempo de tratamento. O autor apresentou dados sobre casuística pessoal acerca do tratamento de 50 pacientes (idade média, 52 anos), apresentando exame micológico direto (86%) ou cultura (62%) positivos antes do tratamento. Houve cura clínica em todos os pacientes após 4 a 9 meses, com negatificação das culturas em todos os pacientes e redução das doses totais de medicação sistêmica utilizada em cerca de 30% (KUNZELMANN, 2001).

Já quanto ao *laser* de CO₂, Borovoy e Tracy (1992), desenvolveram ensaio clínico não controlado com o emprego da tecnologia no tratamento da onicomicose. Duzentos pacientes portadores de onicomicose com unhas hipertróficas/distróficas foram tratados através de protocolo¹ envolvendo o debridamento ungueal mecânico com remoção do excesso de espessura da lâmina, seguido pela aplicação do *laser* de CO₂ na área acometida, com criação de fenestrações

¹ The nails were debulked mechanically using a stainless steel power burr. A series of horizontal fenestrations then were made with a CO₂ laser penetrating the nail plate. The laser was set at 8 to 10 watts for .05 to .1 seconds in the pulsed mode, with an aperture of 1.0 mm. The fenestrations were made in all infected nail tissue and were placed within 1.0 mm apart (BOROVOY; TRACY, 1992).

horizontais distando 1mm entre si, em um padrão em “waffle”, e aplicação de cremes antifúngicos, à base de ciclopirox olamina, clotrimazol ou econazol, de imediato, e subsequentemente duas vezes ao dia por período de 12 a 18 meses.

Os autores advogaram que a criação de fenestrações na superfície da lâmina ungueal destruiria os fungos, bem como permitiria uma maior absorção dos agentes tópicos utilizados no estudo. Alguns pacientes necessitaram de reaplicações do *laser* em intervalos de 90 dias, ao total de até três intervenções ao longo do estudo. As taxas de cura clínica, sem recorrência após três anos de seguimento, alcançaram 75% (n=200). Os autores não apresentaram dados acerca dos índices de cura micológica (BOROVOY; TRACY, 1992).

Um ensaio clínico também desenvolvido com o uso do *laser* de CO₂, envolvendo avulsão de toda a área acometida pela onicomicose, a exemplo da técnica empregada por Dr. Kunzelmann, 2001 (PROSE; ABSON; SCHER, 1992) e Foss, 2005 (CARVALHO, 1990), demonstrou taxas de melhora e cura clínica também satisfatórias, próximas a 70% (n=50) (ROTHERMEL; APFELBERG, 1987).

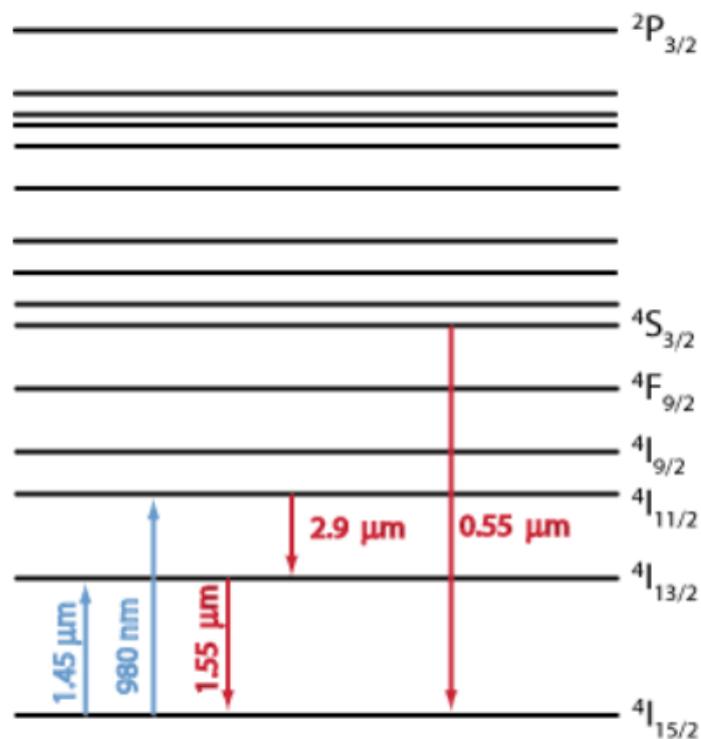
2.2.6.2.1 Laser de Er: YAG

O Érbio é um dos elementos químicos pertencentes ao grupo de metais terrestres raros. É utilizado vastamente na forma de íon trivalente (Er³⁺) como elemento dopante (“contaminante”) em diversos meios sólidos de *laser* (YAG, YLF (*yttrium lithium fluoride*), YALO, entre outros.). Sob tal emprego, tem como função absorver energia a partir de variadas fontes de estímulo, como lâmpadas de *flash* ou *lasers* de diodo, permitindo assim a emissão dos feixes de *laser*. YAG é um acrônimo para *yttrium aluminum garnet* (Y₃Al₅O₁₂), um composto sintético que se tornou popular na forma de cristais na década de 1960. A irradiação de cristais de Er:YAG produz emissão em variados comprimentos de onda, as quais têm sido utilizadas nas mais diversas áreas da ciência, dentre elas, a medicina, a odontologia e a indústria de metais.

A transição óptica $4 I_{11/2} \rightarrow 4 I_{13/2}$ dos íons de Er³⁺ gera emissão infravermelha de comprimento de onda de 2940µm, a qual apresenta alta afinidade pela água (10 vezes maior que o *laser* de CO₂) e tem sido amplamente empregada na área médica nas últimas décadas (Figura 9) (DINATO *et al.*, 2008).

A interação do *laser* de Er:YAG com o tecido alvo se dá através de uma reação fotoablativa onde a energia do *laser* é capaz de determinar a liquefação e vaporização tecidual, seguida por expulsão do material liquefeito através de forças hidrodinâmicas em velocidade supersônica. A energia absorvida pelo tecido é usada para a transição dentre os estados de vaporização e liquefação, com o excesso de energia sendo transformado em energia cinética. Certo limiar de intensidade deve ser atingido para o alcance da fotoablação, sendo tal alvo dependente do número de pontes moleculares a serem dissociadas, bem como, da viscosidade e propriedades abortivas e elásticas teciduais.

Figura 9 - Estrutura dos níveis de energia dos íons trivalentes de Érbio (Er³⁺) e transições ópticas comuns



Os mecanismos de excitação e relaxação radioativas estão indicados por linhas contínuas.

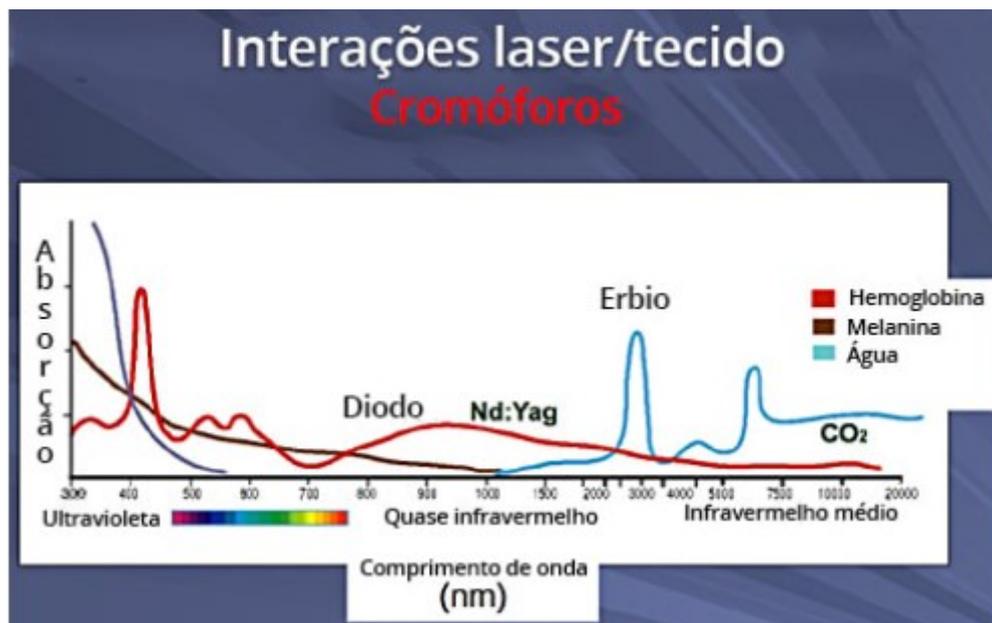
Fonte: Adaptado de Paschotta (2008)

Em tratamentos cosméticos cutâneos, o processo de fotoablação é utilizado para a destruição de estruturas teciduais epidérmicas e dérmicas, de forma controlada (BASS, 1998; WALIA; ALSTER, 1999; WEBER; TAYLOR; ENGELMAN, 2011). A interação do *laser* de Er:YAG com o tecido, ao ocorrer predominantemente através de uma reação fotoablativa, apresenta vantagem adicional quando comparado com o *laser* de CO₂ no que tange a proteção dos tecidos adjacentes do dano térmico residual. O *laser* de CO₂ desencadeia sua ação, sobretudo, através de

uma reação foto térmica, gerando grande volume de energia térmica que se dissipa pelo tecido adjacente, com consequente aumento dos riscos de hiperpigmentação cutânea. Tais características produzem, no entanto, maior desnaturação e contração das fibras colágenas, bem como, garantem um maior poder hemostático ao *laser* de CO₂ (BASS, 1998; WEBER; TAYLOR; ENGELMAN, 2011; WALIA; ALSTER, 1999).

A máxima afinidade do *laser* de Er:YAG pela água (Figura 10) determina menor capacidade de penetração do mesmo em tecidos com alto conteúdo hídrico, não sendo assim ideal para ablação tecidual profunda, necessária para o tratamento cosmético de rugas muito acentuadas ou cicatrizes de acne intensas. Tempos de 21 pulso de 250 μ s determinam penetração na epiderme limitada a cerca de 10-15 μ m (BASS, 1998; WEBER; TAYLOR; ENGELMAN, 2011).

Figura 10 - Coeficientes de absorção dos principais cromóforos cutâneos segundo comprimentos de onda



Fonte: Dentalcare (2021)

2.2.6.2.2 LASER Nd- YAG

O íon de neodímio (Nd³⁺) foi o primeiro íon trivalente dos metais terrestres raros usado em um laser. O *laser* Nd-YAG (acrônimo do inglês *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*) é um dispositivo de emissão *laser* de estado sólido que

possui óxido de ítrio e alumínio cristalino cuja rede faz o papel de "anfitrião" já que está dopada ("contaminada") com neodímio que faz o papel de "hóspede" formando a espécie ($\text{Nd:Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$), uma variedade de granada. Sua emissão característica possui um comprimento de onda de 1064 nanômetros, ou seja, é uma luz infravermelha (YARIV, 1989).

O *laser* Nd YAG 1064 nm emite energia óptica que pode penetrar na superfície cutânea a uma profundidade de 3-5mm e coagular o tecido, elevando a temperatura do tecido a valores próximos de 60°C a uma profundidade de 3mm (MARCHESINI *et al.*, 1985).

Os fungos dermatófitos podem ser mortos pela exposição a temperaturas acima de 50°C (HASHIMOTO; BLUMENTHAL, 1978), aumentando a possibilidade de que o *laser* seja eficaz no tratamento de doenças fúngicas. Os *lasers* infravermelhos que aumentam a temperatura do tecido para 60°C podem causar desnaturação proteica e destruição do colágeno local, mas o dano térmico geralmente é reversível se o tempo de exposição ao *laser* por área for inferior a 10 segundos em áreas que atingem o limiar de temperatura de 57°C (STEINER, 2011)

O tratamento com *laser* Nd-YAG é uma das opções para tratamento da onicomicose. O mecanismo proposto seria a fototermólise. A absorção de energia da luz pelos fungos resulta na conversão de energia em calor. Os fungos são sensíveis ao calor acima de 55°C, o que resulta em morte fúngica. Esses efeitos se combinam com modificações induzidas pelo laser no sistema imunológico e no microambiente local (GUPTA; SIMPSON, 2012).

3. OBJETIVO GERAL

Comparar a eficácia dos *lasers* Er: YAG e Nd- YAG em monoterapia e/ou em associação com antifúngicos tópicos, em relação a monoterapia com antifúngicos tópicos no tratamento da onicomicose.

4. MÉTODOS

O estudo em questão consiste em revisão sistemática, sem metanálise. Realizado registro no PROSPERO, sob o número: 250032.

A metodologia usada para seleção dos artigos foi baseada na técnica PICO da Medicina Baseada em Evidências, acrônimo para Paciente/População, Intervenção/Indicador, Comparação/Controle e Outcomes (desfechos). Neste trabalho, a população são os “pacientes portadores de onicomicose”, a intervenção são os “*lasers* ER: YAG ou Nd-YAG em monoterapia ou em associação a antifúngicos tópicos”, o controle são os “antifúngicos tópicos” e o desfecho é “a cura clínica e/ou micológica da onicomicose”.

Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase e Lilacs. Para a busca, foram utilizados os termos “onychomycosis” em combinação com “drug therapy” e “laser”, através de vocabulários estruturados Medical Subject Headings (MeSH) para Pubmed, Emtree para Embase e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para Lilacs.

4.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, realizados nos últimos 10 anos, que se referissem a pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de onicomicose (unhas das mãos e/ou pés), comparando a eficácia do tratamento com *lasers* Er-YAG ou Nd-YAG, em monoterapia e/ou em associação com antifúngicos tópicos, em relação à monoterapia com antifúngicos tópicos, para tratamento de onicomicose; publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e artigos documentados e/ou publicados em revistas acessíveis aos pesquisadores.

4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram estudos que não se enquadrassem no delineamento de ensaio clínico randomizado, trabalhos realizados há mais de 10

anos, trabalhos cujos pacientes tivessem idade inferior a 18 anos e/ou que abordassem tratamento sistêmico da onicomicose.

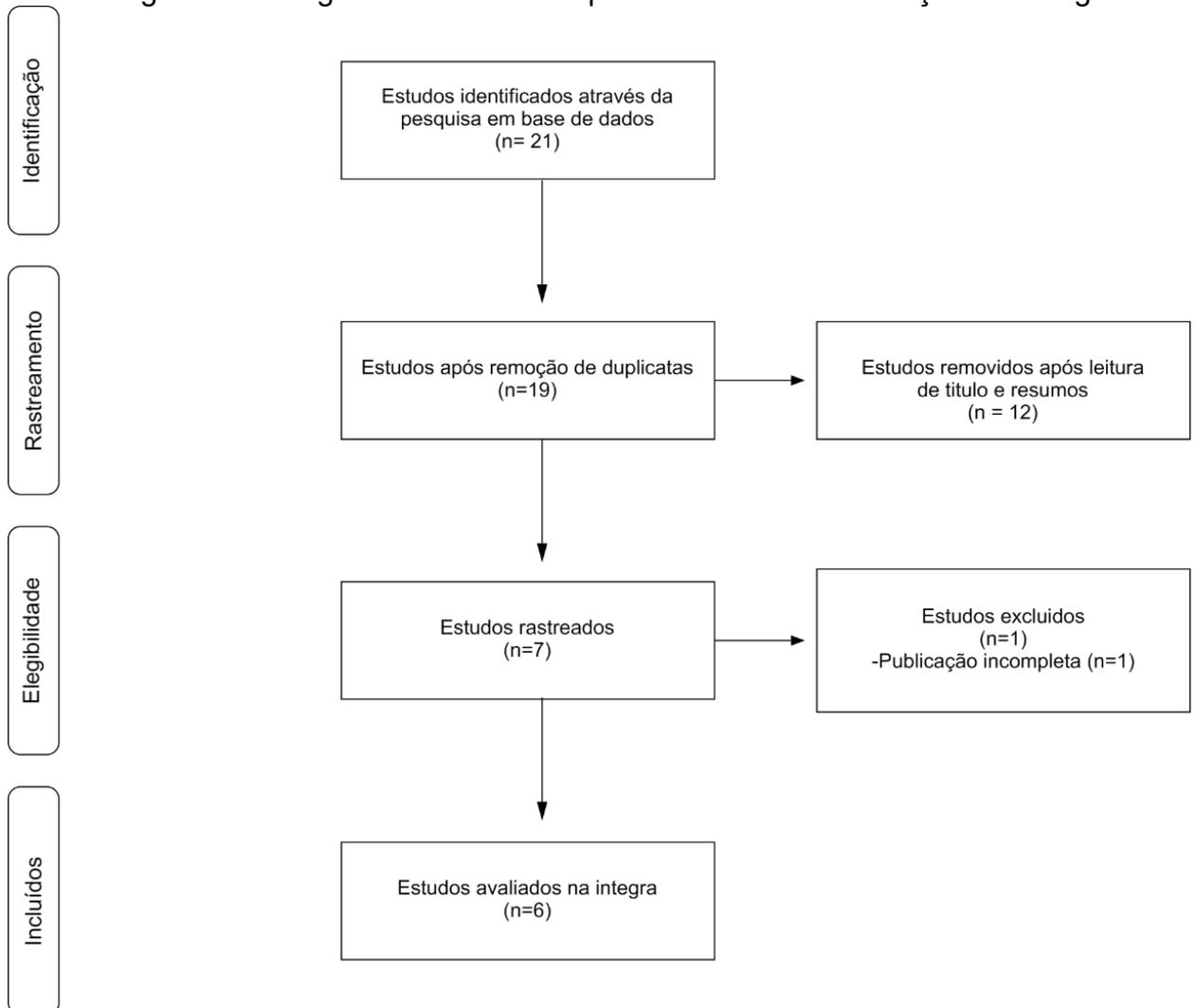
Após busca eletrônica, cada estudo encontrado foi identificado através de um número codificador. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos conforme os critérios de elegibilidade previamente descritos. Na falta de informações adequadas no resumo, os estudos foram avaliados pelo texto na íntegra. Após o consenso entre os revisores pesquisadores, os codificadores dos estudos selecionados foram armazenados em planilha específica.

Os resultados da primeira fase da coleta de dados foram inseridos em uma planilha eletrônica com dupla digitação. Em posse dos dados coletados, realizou-se a tabulação das informações com posterior análise, interpretação e elaboração deste trabalho.

5. RESULTADOS

Durante a busca, foram encontrados 21 artigos. Dois estudos foram removidos por serem duplicatas, outros 12 foram excluídos após análise de título e resumo. Dos 7 artigos restantes, 1 estudo ainda estava em desenvolvimento, restando 6 artigos para serem analisados na íntegra, como pode ser observado na figura 11. Todos os artigos totalizaram uma amostra de 273 pacientes portadores de onicomiose. As características dos estudos incluídos estão detalhadas no quadro 5.

Figura 11 - Diagrama em fluxo de quatro fases da identificação dos artigos



Fonte: Adaptado de Moher *et al.* (2010)

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos na análise final

Estudo/ ano	País	Revista	Numero de pacientes avaliados/ subgrupos	Terapia combinada avaliada	Monoterapia tópica avaliada	Numero de sessões de laser	Parâmetros do laser	Frequencia de uso da terapia tópica
Comparison of a fractional 2940 nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer combination therapy versus a 5% amorolfine lacquer monotherapy for the treatment of onychomycosis: a randomized controlled trial. Zhang <i>et al.</i> (2020)	China	Lasers in medical Science-Springer	78 (140 unhas) 1 grupos A: terapia combinada de laser e tópico (38) B: monoterapia tópica (40)	Er: YAG e esmalte de amorolfina 5%	Esmalte de amorolfina 5%	6 sessões (semanas 1, 2, 3, 4, 8 e 12)	Fluência:42 J/cm2 Densidade: 120 spots/cm2	2x/semana por 3 meses
Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940 nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer. Zhang <i>et al.</i> (2016)	China	Lasers in Medical Science-Springer	9 (40 unhas afetadas) 2 grupos 1: terapia combinada de laser e tópico 2:monoterapia tópica	Er: YAG e esmalte de amorolfina 5%	Esmalte de amorolfina 5%	6 sessões (semanas 1, 2, 3, 4, 8 e 12)	Fluência: 35-62 J/cm2 Densidade: 120 spots/cm2	2x/semana, por 3 meses
Efficacy of combination with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd: YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. Bonhert <i>et al.</i> (2018)	Estados Unidos	Journal of cosmetic and laser therapy	30 2 grupos A: monoterapia tópica (15) B: terapia combinada (15)	Nd: YAG e solução de efinaconazol 10%	Solução de efinaconazol 10%	6 sessões com intervalos mensais	Fluência: 12-324 J/cm2	1x/dia por 1 ano
A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. Kim <i>et al.</i> (2016)	Coreia	Mycoses: diagnosis, therapy and prophylaxis of fungal diseases	56 3 grupos A: monoterapia com laser (19) B: terapia combinada de laser e tópico (18) C:monoterapia tópica (19)	Nd- YAG e Naftifina spray	Naftifina spray	3 sessões com intervalo mensal, e sessão adicional se melhora for inferior a 50% no 3º mês	Energia de pulso de 200mJ, freq:30Hz	1x/dia, por 6 meses
Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064- Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment. Unyaratavej <i>et al.</i> (2019)	Tailândia	Journal of cosmetic dermatology	60 3 grupos 1: monoterapia com laser (20) 2: terapia combinada de laser e tópico (20) 3: monoterapia tópica (20)	Nd: YAG e amorolfina 5%	Esmalte de Amorolfina 5%	4 sessões com intervalo mensal	Fluência: 35J/cm2 Pulso: 30ms Frequência: 1Hz	Dado não consta
A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. El-Tatawy <i>et al.</i> (2015)	Egito	Journal of dermatological treatment	40 2 grupos A: monoterapia com laser (20) B: monoterapia tópico (20)	Nd- YAG	Terbinafina em creme	4 sessões com intervalo semanal	Fluência: 35-40J/cm2 Frequência:1Hz Pulso: 35ms	2x/dia por 6 meses

Fonte: Do autor.

Todos os 6 artigos analisados eram ensaios clínicos randomizados, realizados nos últimos 10 anos, tendo como amostra população com idade acima de 18 anos, portadores de onicomicose confirmada por pesquisa direta de fungos e cultura positiva.

Dentre os 6 artigos analisados, três artigos (ZHANG *et al.*, 2020, BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019; ZHANG *et al.*, 2016) compararam 2 grupos, sendo um submetido à terapia combinada de laser e tópico e outro submetido à monoterapia tópica. Dois artigos (KIM *et al.*, 2016; BUNYARATAVEJ *et al.*, 2019) compararam 3 grupos, sendo um de monoterapia com laser, outro terapia combinada de laser e tópico e um terceiro grupo apenas monoterapia com tópico. Apenas um artigo (EL - TATAWY *et al.*, 2015) comparou monoterapia com *laser* e monoterapia com tópico.

Dentre os 3 artigos que compararam grupo de terapia tópica e *laser* e monoterapia tópica, 2 estudos foram desenvolvidos por grupo liderado pelo mesmo pesquisador chinês Jing Zhang, do departamento de dermatologia e venereologia da Universidade de Sun Yat-Sen. Em ambos trabalhos foi avaliada a terapia combinada do *laser* Er: YAG e esmalte de amorolfina 5% e monoterapia com esmalte de amorolfina 5%. No entanto, no estudo realizado em 2016, a amostra foi pequena de apenas 9 pacientes, enquanto no estudo publicado em 2020, o grupo utilizou amostra de 78 pacientes.

O número de sessões a *laser* as quais os pacientes se submeteram foi o mesmo nos dois estudos, cerca de 6 sessões (semanas 1, 2, 3, 4, 8 e 12) e também a mesma frequência de uso do esmalte de amorolfina 5%, cerca de 2x/semana, por 3 meses. Os parâmetros adotados para o laser também foram os mesmos: fluência de 35-62J/cm², densidade de 120 spots, variando conforme tolerância do paciente e espessura da lâmina ungueal.

A eficácia do tratamento no estudo de 2016 foi determinada pela cura micológica na semana 24, enquanto no estudo de 2020 foi determinada pela melhora clínica e micológica nas semanas 12 e 24. O seguimento dos pacientes com pesquisa direta de fungos e cultura, em ambos estudos foi realizado nas semanas 4, 8, 12 e 24.

A gravidade do acometimento ungueal em ambos os estudos foi avaliada pelo score OSI (*onychomycosis severity index*). A pontuação do score OSI é obtida multiplicando-se a pontuação da área de acometimento ungueal (0-5), pela

pontuação da proximidade da doença à matriz (1-5). Dez pontos são adicionados se presença de faixa longitudinal, dermatofitoma (conglomerado de fungos dermatófitos) ou presença de hiperqueratose subungueal maior que 2 mm. Dessa forma, tem-se que pontuação 0: sem onicomicose, 1-5: leve, 6-15 moderada e 16-35 severa (quadro 6) (CARNEY *et al.*, 2011).

Quadro 6 - Score OSI para avaliação de gravidade do acometimento ungueal

Área de envolvimento		Proximidade da onicomicose à matriz		Presença de dermatofitoma ou hiperqueratose subungueal > 2 mm	
Unha afetada %	Pontuação	Grau de envolvimento da unha a partir da borda distal	Pontuação	Presença	Pontuação
0	0	<1/4	1	Não	0
1-10	1	1/4 -1/2	2	Sim	10
11-25	2	>1/2-3/4	3		
26-50	3	>3/4	4		
51-75	4	Envolvimento da matriz	5		
76-100	5				

Fonte: Carney *et al.* (2011)

Em ambos os estudos, foram observados melhores resultados no grupo de terapia combinada do *laser* de Er: YAG e esmalte de amorolfina 5%, em relação ao grupo com monoterapia de esmalte de amorolfina 5%.

No estudo de Zhang *et al.* (2016), na semana 24, 18 das 20 unhas do grupo de terapia combinada obtiveram melhora clínica, enquanto no grupo de monoterapia, observou-se melhora clínica em apenas 7 das 20 unhas tratadas. Nas semanas 12 e 24, o score OSI do grupo 1 apresentou redução expressiva. O OSI do grupo de terapia combinada na semana 24 teve redução de 40%, enquanto no grupo de monoterapia houve redução de 20%.

No estudo de Zhang *et al.* (2020), o grupo de terapia combinada, 100% dos casos leves e 63% dos moderados obtiveram melhora na semana 12 e mantiveram tal resposta na semana 24. No entanto, no grupo de monoterapia, 84% dos casos leves e 38% dos casos moderados obtiveram melhora na semana 12, mas recorrência na semana 24. Os pacientes com quadros graves obtiveram pequena resposta nas semanas 12 e 24, em ambos os grupos.

Com relação aos efeitos colaterais, não houve no grupo de monoterapia tópica. No grupo de terapia combinada, 82% dos pacientes (32/38), consideraram dor leve durante aplicação do *laser* (duração aproximada de 10 segundos), 1 paciente com doença severa referiu dor intensa. Não houve relatos de hemorragia subungueal, eritema, edema ou infecção bacteriana.

O estudo de Bonhert, Dorizas e Sadick (2019) por sua vez, comparou grupo de terapia combinada de *laser* Nd-YAG e solução de efinaconazol 10% e monoterapia com efinaconazol 10%. Os pacientes do grupo de terapia combinada foram submetidos à seis sessões de *laser*, com intervalos mensais, associado ao efinaconazol tópico, 1x/dia, por 48 semanas. Enquanto o grupo de monoterapia deveria aplicar efinaconazol tópico 1x/dia, por 48 semanas.

Os parâmetros do *laser* foram fluência de 12-324 J/cm², 0,3-35 ms duração de pulso e frequência de 1-5 hz.

Ambos os grupos foram acompanhados com coleta de material para pesquisa direta de fungos e cultura nas semanas 20, 34, 48 e 52. O critério de cura seria pesquisa direta de fungos e cultura negativos na semana 52, bem como ausência de envolvimento ungueal, definida como ausência de onicólise e hiperqueratose subungueal. O tratamento efetivo seria considerado com pesquisa direta de fungos e cultura negativa, além de menos de 10% de acometimento ungueal.

Este estudo utilizou um índice para avaliar o tratamento, que consistiu em uma escala de 4 pontos para a severidade da onicomicose, escala de 5 pontos para a melhora global do quadro, escala de 5 pontos para a satisfação do paciente e ainda *SCIO index* (*Scoring Clinical Index for onychomycosis*).

O *SCIO index* apresenta um componente clínico que leva em consideração a forma clínica da onicomicose, grau de envolvimento ungueal e espessura da hiperqueratose subungueal, conforme representado no quadro 7 (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019).

Quadro 7 - Parâmetros clínicos do score SCIO index

Parâmetros avaliados	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Forma Clínica (f)	Onicomiose subungueal lateral distal	Onicomiose superficial branca	Onicomiose subungueal proximal
Grau de envolvimento ungueal (d)	<1/3	1/3 – 2/3	>2/3
Espessura da hiperqueratose (h)	Ausente ou <1 mm	1-2 mm	>2mm

Fonte: Adaptado de Sergeev; Gupta; Sergeev (2002)

Com base nesses parâmetros descritos no quadro 7 é possível calcular o *clinical index component*, cuja fórmula está descrita abaixo (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019):

$$\text{Clinical Index Component} = [(d/3)^3 - f(f + h(3 - f))] 1 - [(2 - f)(3 - f) / 2]$$

O SCIO index apresenta ainda um componente de crescimento em adição ao componente clínico, que se baseia na localização da onicomiose (unha da mão ou pé, número de unhas acometidas) e idade do paciente (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019), conforme descrito no quadro 8.

Quadro 8 - Parâmetros de crescimento do score SCIO index

Parâmetro	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Localização	2-4 unhas das mãos	Unha do hálux ou 2-4 unhas dos pés	Unha do hálux
Idade do paciente	<25	25-60	>60

Fonte: Adaptado de Sergeev, Gupta e Sergeev (2002)

Com base nos dois componentes descritos é possível calcular o SCIO index, cuja fórmula está descrita abaixo (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019):

$$\text{SCIO index} = [(d/3)^3 - f(f + h(3 - f)) / (l(a + 3) / 3)]^{1/3} - [(2 - f)(3 - f) / 2]$$

Não houve diferença no SCIO index entre ambos os grupos. A partir da semana 12, os pacientes do grupo de terapia combinada obtiveram melhores respostas terapêuticas em relação ao grupo de monoterapia. Essa melhora foi estatisticamente significativa nas semanas 36, 48 e 52. O investigador notou ainda melhora mais rápida no grupo de terapia combinada a partir da semana 24.

Embora ambos grupos obtiveram melhora clínica nas semanas 48 e 52, nenhum grupo obteve cura micológica completa. No grupo de terapia combinada todos apresentaram cultura negativa nas semanas 48 e 52, mas apenas 90% e 92% obtiveram pesquisa direta de fungos negativa nessas semanas, enquanto no grupo de monoterapia, 93% obtiveram pesquisa direta negativa na semana 52.

Os efeitos colaterais foram mínimos. No grupo de terapia combinada, 46% dos pacientes referiram queimação durante a sessão de *laser* e dor leve resolvida em 24 horas.

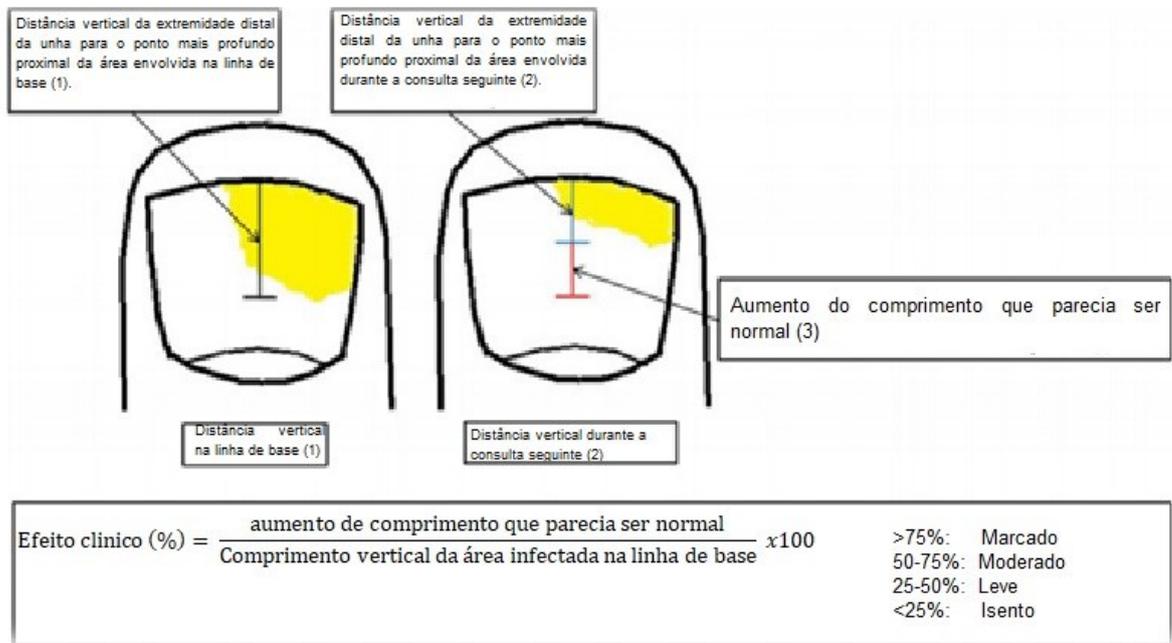
Os estudos de Kim *et al.* (2016) e Bunyaratavej *et al.* (2019), por sua vez, além dos grupos de terapia combinada e monoterapia tópica, incluíram ainda um grupo de monoterapia com *laser* Nd: YAG.

No estudo de Kim *et al.* (2016), 19 pacientes foram submetidos a tratamento apenas com *laser* Nd: YAG (grupo L) para onicomicose, 18 pacientes (grupo L+T) submetidos à terapia combinada de *laser* Nd: YAG e tratamento tópico (naftifina spray) e 19 pacientes no grupo de monoterapia tópica com naftifina spray (grupo T).

Os pacientes do grupo L foram submetidos à três sessões de *laser*, com intervalo mensal e uma sessão adicional, caso na semana 12, ainda houvesse melhora inferior a 50% e infecção persistente. Os pacientes do grupo L+T, foram submetidos às mesmas sessões de *laser*, associado a naftifina spray 1x/dia, por 24 semanas e o grupo T apenas fizeram uso de naftifina spray 1x/dia, 24 semanas.

O seguimento dos pacientes foi realizado com pesquisa direta e cultura nas semanas 12 e 24 e ainda acompanhamento fotográfico. A efetividade clínica do tratamento foi avaliada levando-se em consideração a melhora da proporção da área ungueal afetada, como visto na figura 12. O critério de cura seria a unha previamente afetada com aparência normal e tanto pesquisa direta de fungos, quanto cultura, negativos.

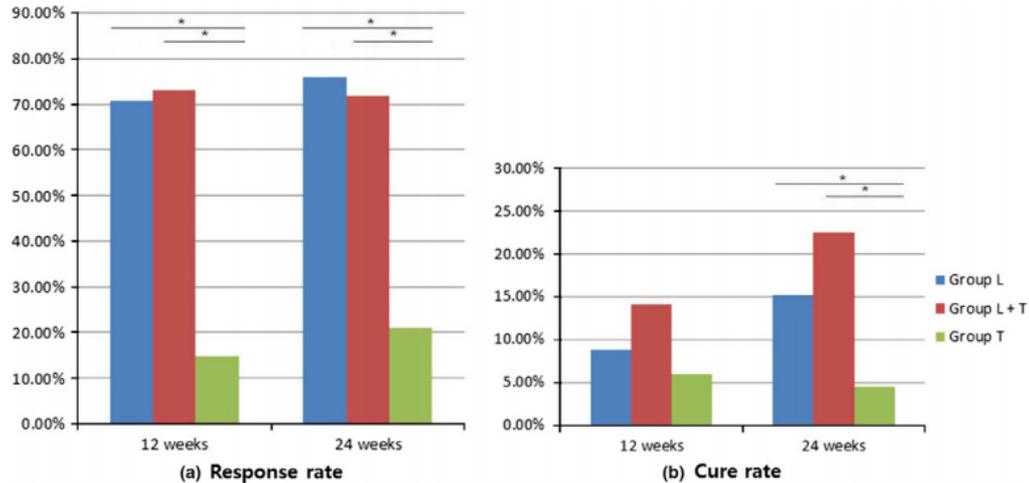
Figura 12 - Figura esquemática para avaliar melhora clínica dentre os pacientes do estudo de Kim et al (2016)



Fonte: Adaptado de Kim *et al.* (2016)

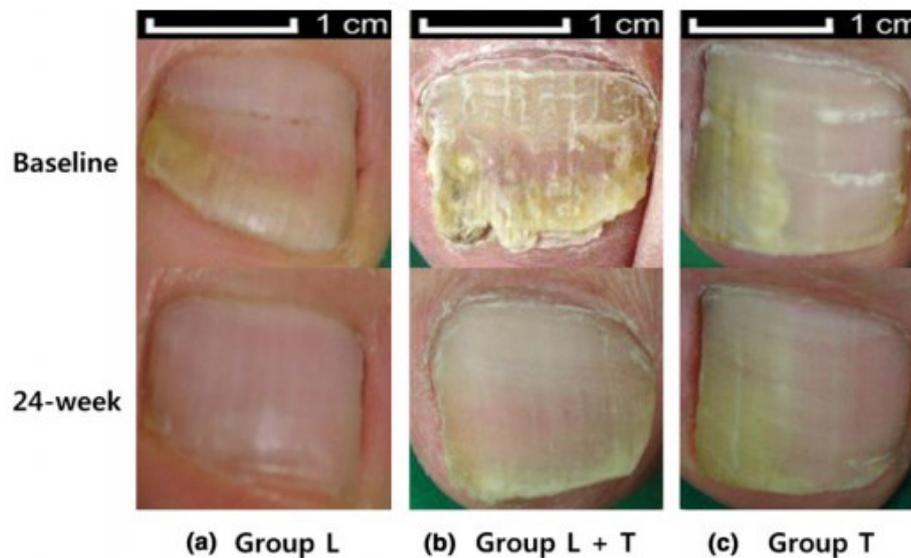
A resposta terapêutica entre os grupos L e T+L não diferiram significativamente, mas foram expressivamente maiores do que o grupo T. As taxas de cura dos grupos L e T+ L foram, respectivamente, 15,2% e 22,5%, na semana 24. A taxa de cura foi maior entre os grupos que tiveram intervenção com *laser*, comparado ao grupo de monoterapia tópica (figura 13).

Figura 13 - Comparação da melhora clínica e cura entre os três grupos com diferenças estatisticamente significativas na melhora clínica dos grupos com emprego do laser nas semanas 12 e 24, e somente na semana 24 quando avaliada a taxa de cura



Fonte: Kim *et al.* (2016)

Figura 14 - Avaliação fotográfica na semana zero e após 24 semanas de tratamento entre os grupos avaliados



Avaliação fotográfica na semana zero e após 24 semanas de tratamento entre os grupos avaliados, evidenciando melhora clínica, sobretudo nos grupos tratados com *laser* e naftifina spray.

Fonte: Kim *et al.* (2016)

O estudo de Bunyaratavej *et al.* (2019), avaliou pacientes em monoterapia tópica com amorolfina 5%, pacientes que receberiam terapia combinada de *laser* Nd:

YAG e esmalte de amorolfina 5% e terceiro grupo, pacientes em monoterapia com *laser* Nd: YAG, sendo realizadas 4 sessões, com intervalo mensal.

O seguimento dos pacientes foi realizado mensalmente, por 3 meses e foram reavaliados após 3 meses do fim do tratamento. A eficácia do *laser* foi avaliada pela porcentagem de cura micológica (pesquisa direta e cultura negativa) e clínica (menos de 10% acometimento ungueal).

Os pacientes tratados com *laser*, tópico e a associação de tratamentos atingiram as seguintes taxas de cura: 35%, 60% e 65%, respectivamente. O grupo que recebeu terapia combinada de *laser* e tópico teve taxas de cura superiores ao grupo que recebeu apenas tópico ou apenas *laser*.

Por fim, o estudo de El- Tatawy *et. al.* (2015), comparou um grupo submetido à monoterapia com laser Nd- YAG, 3 sessões, com intervalo semanal e outro grupo em monoterapia com terbinafina tópica 2x/dia, por 6 meses, após abrasão superficial da unha para melhora da penetração.

O seguimento destes pacientes foi realizado com visitas clínicas mensais, por 6 meses e coleta de cultura para fungos no 3º e 6º mês de tratamento. A eficácia do tratamento foi classificada em importante melhora (> ou igual a 75%), moderada (50-75%), leve (25 - 52%) e sem melhora (< ou igual a 25%).

Após 3 meses de tratamento, no grupo em monoterapia com *laser*, 4 (20%) pacientes apresentaram melhora acentuada, 10 (50%) pacientes melhora moderada e 6 (30%) pacientes melhora leve, enquanto no grupo em monoterapia tópica, apenas 2 (10%) pacientes apresentaram melhora leve.

Após 6 meses de tratamento, todos pacientes em monoterapia com *laser* 20 (100%) apresentaram melhora clínica e apenas 2 (10%) pacientes apresentavam cultura positiva para fungos, enquanto no grupo em monoterapia tópica, 2 pacientes apresentaram melhora moderada, 8 (40%) resposta leve e 10 (50%) não apresentaram melhora, além de todos terem culturas positivas.

6. DISCUSSÃO

Embora o presente estudo tenha sido realizado com número pequeno de artigos, amostra heterogênea de participantes e não tenha sido realizada metanálise, todos artigos se tratavam de ensaios clínicos randomizados, realizados nos últimos 10 anos e evidenciaram maior eficácia do tratamento combinado de laser (Er: YAG ou Nd: YAG) e antifúngico tópico, quando comparado à monoterapia antifúngica tópica, no tratamento de onicomicose. No entanto, quando se compara monoterapia com *laser* e monoterapia antifúngica tópica ainda observamos resultados controversos e inconclusivos.

Em ambos trabalhos de Zhang *et al.* (2012, 2016, 2020), mesmo avaliando amostras de tamanhos diferentes, os resultados mostraram superioridade na eficácia da terapia combinada de *laser* (Er: YAG) e agente tópico (amorolfina 5%) em relação à monoterapia tópica com amorolfina 5%, entre grupos com quadro leve e moderado de onicomicose.

Entre os pacientes com quadro grave, não houve diferença entre os grupos. Uma das razões para tal fato pode ser a hiperqueratose espessa (acima de 2 mm), dificultando a penetração do agente tópico, no grupo de monoterapia ((MCAULEY *et al.*, 2016; MONTI *et al.*, 2014). Enquanto no grupo combinado, as baixas fluências do *laser*, visando menores efeitos colaterais com relação à dor, também não conseguiram criar pertuitos na lâmina ungueal que facilitassem a absorção do agente tópico (SARDANA; GHUNAWAT, 2015).

É notório que algumas características da onicomicose interferem no prognóstico do tratamento, tais como hiperqueratose subungueal > 2mm, dermatofitoma, onicólise severa, onicomicose distrófica total e acometimento da matriz ungueal (CARNEY *et al.*, 2013).

No estudo em questão, os pacientes com dermatofitoma apresentaram boa resposta ao tratamento a *laser*, enquanto os pacientes com hiperqueratose subungueal > 2 mm não obtiveram bons resultados. Tais achados devem-se à limitação na profundidade da ablação causada pelo *laser*, em virtude, inclusive da dor referida pelo paciente. Portanto, agentes tópicos, com amorolfina, não conseguem penetrar em unhas com hiperqueratose subungueal intensa. O uso de anestesia, no entanto, durante as sessões deve ser evitada, pois é necessário que o

paciente sinta dor e calor para que consiga referir ao profissional que opera o *laser* a fim de pausar o tratamento, dissipando o calor local (HELOU, 2015).

Outro fato relevante relacionado ao resultado obtido é que as unhas portadoras de onicomicose tem uma menor perda de água o que favorece a absorção do *laser* Er: Yag, que tem a água como cromóforo (MCAULEY *et al.*, 2016). Em estudos prévios, foi avaliado que as unhas com onicomicose tem péssima resposta à monoterapia com *laser* Er:YAG. Vural *et al.* (2008), mostraram que *laser* Er: YAG não tem nenhuma ação inibitória *in vitro* ao *T rubrum*. Infere-se, portanto, que o *laser* funcione como um importante meio de drug-delivery para agentes anti-fúngicos tópicos.

O estudo de Bonhert, Dorizas e Sadick (2019), também evidenciou que o grupo de terapia combinada com *laser* (Nd: YAG) e antifúngico tópico (efinaconazol), quando comparado ao grupo de monoterapia tópica, mostrou superioridade, com maior rapidez no tempo de tratamento. Além disso, o tratamento combinado demonstrou causar uma remissão a longo prazo da onicomicose maior do que a monoterapia tópica (HOUANG *et al.*, 2018).

O sinergismo dos dois tratamentos deve-se ao seu caráter complementar. Enquanto o efinaconazol tópico inibe a formação de agentes estruturais dos fungos, o *laser* causa aquecimento térmico no local da aplicação, causando destruição do agente e ainda aumentando a microcirculação local, o que aumenta a absorção do agente tópico (EL-TATAWY *et al.*, 2015).

Os estudos de Kim *et al.* (2016) e Bunyaratavej *et al.* (2019), por sua vez, compararam a terapia combinada de *laser* (Nd-YAG) e tópico, a monoterapia com *laser* e a monoterapia tópica.

No estudo de Kim *et al.* (2016), tanto o grupo em monoterapia com *laser*, quanto o grupo de terapia combinada de *laser* e tópico exibiram melhores taxas de cura do que o grupo em monoterapia tópica, que teve os piores índices de cura.

Embora o mecanismo de ação do *laser* Nd-YAG não esteja bem estabelecido, várias hipóteses são aventadas. Uma delas é que o *laser* consegue perfurar a lâmina ungueal, atingindo o leito ungueal, provocando superaquecimento (43°-51°C) na derme, desnaturando o material fúngico. Outra hipótese seria destruição direta do fungo, visto que o raio de 1064nm emitido pelo *laser* tem afinidade por pigmentos escuros que compõe a parede celular do fungo, causando desnaturação proteica da mesma e por consequência apoptose do fungo (MOON *et al.*, 2014). A terceira

hipótese aventada seria que o *laser* estimularia a unha acometida a crescer mais rapidamente por seus efeitos térmicos (KOZAREV, 2010).

Além disso, a radiação pode alterar o ambiente do leito ungueal, pela desnaturação da queratina, alterando a afinidade do fungo pelas células hospedeiras ou desencadeando respostas imunológicas no hospedeiro. Foi notório ainda que o grupo de terapia combinada teve menos reinfecções que o grupo em monoterapia com *laser*. As reinfecções ou novas infecções são comuns na onicomicose principalmente devido ao fato dos dermatófitos serem transmitidos por fômites contaminados, como sapatos e meias (BRISTOW, 2014). Portanto, os agentes tópicos podem ser usados durante ou após tratamentos com *laser* para prevenir novas infecções e reinfecções. Além disso, vários pacientes portadores de onicomicose apresentam tinha do pé e a terapia combinada pôde eliminar os agentes fúngicos, com prevenção de infecção nas unhas não acometidas ou reinfecção das unhas tratadas.

No estudo em questão, houve diferença expressiva na resposta terapêutica ao tratamento a *laser* de acordo com o tipo de acometimento ungueal, havendo melhores resultados dentre os pacientes com onicomicose subungueal lateral distal e onicomicose superficial branca, quando comparado àqueles com onicomicose distrófica total. Por outro lado, não houve correlação estatística entre patógeno causador da onicomicose e o resultados clínicos dos pacientes submetidos ao tratamento a *laser*.

Bunyaratavej *et al.*(2019), também evidenciaram melhores índices de cura clínica e micológica no grupo de terapia combinada de *laser* e tópico, do que nos grupos em monoterapia com *laser* e monoterapia com tópico. No entanto, as piores taxas de curas foram observadas entre o grupo em monoterapia com *laser*.

Enquanto *laser* está associado a melhora clínica, o tratamento tópico está associado a melhora micológica. Este estudo também evidenciou que a terapia combinada do *laser* com antifúngicos tópicos é excelente opção de tratamento para onicomicose, inclusive, para agentes não dermatófitos. No entanto, não houve diferença significativa entre a terapia combinada e a monoterapia tópica.

Finalmente, El - Tatawy *et al.* (2015), comparou monoterapia com *laser* e monoterapia tópica, sendo as taxas de cura clínica e micológica superiores no grupo de monoterapia com *laser*. Tal resultado é corroborado por estudos prévios (VURAL *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2014).

7. CONCLUSÃO

Os estudos em questão demonstram que o tratamento combinado dos *lasers* (Er: YAG ou Nd-YAG) com antifúngicos tópicos é efetivo e seguro para onicomicose (ZHANG *et al.*, 2020), além de ter resultados superiores à monoterapia antifúngica tópica (BONHERT; DORIZAS; SADICK, 2019).

Ademais, o uso do *laser* na onicomicose, além de ser tratamento eficaz, é simples, de rápida aplicação e apresenta poucos efeitos colaterais. Desta forma, tal tratamento alternativo pode ser indicado para pacientes cujos tratamentos sistêmicos são contraindicados ou para aqueles que não respondem aos tratamentos convencionais. A associação dos agentes antifúngicos tópicos com *laser* é medida protetiva contra reinfecções e/ou novas infecções fúngicas (KIM *et al.*, 2016).

Embora a terapia combinada de *laser* em associação aos antifúngicos tópicos para tratamento de onicomicose tenha mostrado eficácia superior ao tratamento antifúngico tópico, ainda é terapêutica nova e necessita de novas pesquisas e protocolos bem estabelecidos para sua aplicação.

REFERÊNCIAS

- ALLEVATO, M.A. Diseases mimicking onychomycosis. **Clinics Dermatology**, New Orleans, v.28, n.2; p.164-177, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.001>
- AMOROLFINE hydrochloride. Merck, 2021. Disponível em:
 <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/sml0283?lang=pt®ion=BR>>
 Acesso em: 31 jan. 2021.
- ARRESE, J.E.; PIÉRARD-FRANCHIMONT, C; PIÉRARD, G.E. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. **International Journal of Dermatology**, Madrid, v. 38, p.1-6, 1999. Suplemento 2..
<https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00007>.
- BADEN, H.P.; GOLDSMITH, L.A.; FLEMING, B. A comparative study of the physicochemical properties of human keratinized tissues. **The American Journal of Human Genetics**, Amsterdã, v.322, n.2, p.269-278,1973.
[https://doi.org/10.1016/0005-2795\(73\)90303-6](https://doi.org/10.1016/0005-2795(73)90303-6)
- BARAN, R. A new classification of onychomycosis. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v.139, p.567-571, 1998. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02449.x>
- BARAN, R. *et al.* A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 157, n. 1, p.149-157, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x>
- BASS, L.S. Erbium:YAG laser skin resurfacing: preliminary clinical evaluation. **Annals of Plastic Surgery**, Boston, v. 40, n. 4, p. 328-334, 1998.
<https://doi.org/10.1097/00000637-199804000-00002>
- BELDA JUNIOR, W.; DI CHIACCHIO, N., CRIADO, P. **Tratado de dermatologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- BELENKY, P.; CAMACHO, D.; COLLINS, J.J. Fungicidal drugs induce a common oxidative-damage cellular death pathway. **Cell Reports**, Brandon, v. 3, n. 2, p. 350-358, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.12.021>

BIRNBAUM, J.E. Pharmacology of the allylamines. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 23, p. 782-785, 1990.

[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70288-S](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70288-S)

BONHERT, K.; DORIZAS, A.; SADICK, N.S. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, London, v. 21, n. 3, p. 179-183, 2019. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1502451>

BOROVOY, M.; TRACY, M. Noninvasive CO2 LASER fenestration improves treatment of onychomycosis. **Clinical Laser Monthly**, Atlanta, v. 10, n. 8, p. 123-124, 1992.

BRENNER, M.A. *et al.* Ciclopirox 8% nail lacquer topical solution for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes: a multicenter, openlabel study. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, Bethesda, v. 97, p. 195-202, 2007.

<https://doi.org/10.7547/0970195>

BRISTOW, I.R. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. **Journal of Foot and Ankle Research**, Melbourne, v. 7, p. 34, 2014. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-7-34>

BUNYARATAVEJ, S. *et al.* Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, p. 1-6, 2020. <https://doi.org/10.1111/jocd.13291>

BURZYKOWSKI, T. *et al.* High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. **Mycoses**, Berlin, v. 46, n. 11-12, p. 496- 505. 2003.

<https://doi.org/10.1046/j.0933-7407.2003.00933.x>

CARNEY, C. *et al.* A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. **Archives of Dermatological**, Chicago, v.147, n. 11, p.1277-1282, nov. 2011.

<https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.267>

CARNEY, C. *et al.* Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 69, n. 4, p. 578-582, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.054>

CARVALHO, M.T.F. **Pesquisa de fungos em unhas de pacientes HIV soropositivos**. 1990. 100 f.. Tese (Doutorado em Medicina) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1990. Disponível em: <www.sbd.org.br/medicos/sociedade/biblioteca/Tese_Info.asp?Cod_Tese=127>. Acesso em: 02 fev. 2021.

CICLOPIROX: esmalte: topical solution 8%. Responsável técnico: Kênia Cristina da Silva. Berwyn, PA: Dermik Laboratories, 2003. Bula de remédio.

DENTALCARE. **Lasers na odontologia: Instrumentos Minimamente Invasivos para a Prática Moderna**, 2o2. Disponível em: < <https://www.dentalcare.com.br/pt-br/formacao-profissional/cursos-de-formacao-continua/ce394/intera%C3%A7%C3%B5es-tissulares-e-efeitos-biol%C3%B3gicos>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

DE VROEY, C. *et al.* Further studies on the in vitro antifungal activity of amorolfine. **Mycoses**, Berlim, v. 39, n.1-2, p. 41-44, 1996. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1996.tb00082.x>

DI CHIACCHIO, N. *et al.* An observational and descriptive study of the epidemiology of and therapeutic approach to onychomycosis in dermatology offices in Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 88, p. 3-11, 2013. Suplemento 1.

DINATO, S.L. *et al.* Prevalence of dermatoses in residents of institutions for the elderly. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 54, n.6, p.543-547, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000600020>

DÜRRBECK, A.; NENOFF, P. Terbinafine: relevant drug interactions and their management. **Hautarzt**, Berlim, v. 67, p. 718–723, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3853-8>

EERTMANS, F. *et al.* Daily application of an aqueous, acidifying, peelable nail polish versus weekly amorolfine for topical onychomycosis treatment: a prospective, randomized, blinded trial. **Dermatology Therapy**, Heidelberg, v. 8, p.463-473, 2018. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0254-1>

ELSAYED, M.M. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, Amsterdã, v. 199, p.132-144, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.017>

EL-TATAWY, R. A. *et al.* A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. **Journal of Dermatological Treatment**, Londres, v. 26, n. 5, p. 461–464, 2015. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.998607>

EVANS, E.G. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 38, p. 32-36, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70481-5](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70481-5)

FAERGEMANN, J.; BARAN, R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis fo onychomycosis. **British Journal of Dermatology**, Oxford, p. 1- 4, 2003. Suplemento 65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.149.s65.4.x>

FOSS, P. Practical innovations in the treatment with Erbium-YAG-LASER. **Akutelle Dermatologie**, v. 31, n. 1, p. 11-16, 2005. <https://doi.org/10.1055/s-2004-825986>

GARCIA, H.R.G. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, v. 1, n. 3, p. 232-235, 2014. <https://doi.org/10.1111/jocd.12102>

GEORGOPOULOS, A. *et al.* In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal Homepage**, Washington, v. 19, p. 386-389, 1981. <https://doi.org/10.1128/AAC.19.3.386>

GUPTA, A.K. *et al.* Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. **International Journal of Dermatology**, Madrid, v. 39, n. 10, p.746-753, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00012.x>

GUPTA, A.K.; FLECKMAN, P.; BARAN, R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, 2000; v. 43, p. 70-80, 2000. Suplemento 4. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.109071>

GUPTA A.K., MAYS R. R. The impact f onychomycosis on quality of life: A Systematic Review of the available literature. **Skin Appendage Disorders**, Basel, v.4, p. 208-2016, 2018. <https://doi.org/10.1159/000485632>

GUPTA, A.K.; PAQUET, M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd: YAG1064-nm laser for toenail onychomycosis. **Journal of Dermatological**

Treatment, Londres, v. 26, n. 4, p. 376-378, 2015.
<https://doi.org/10.3109/09546634.2014.975671>

GUPTA, A.K.; RYDER, J.E.; COOPER, E.A. Naftifine: a review. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, Hamilton, v. 12, n. 2, p. 51-58, mar.–apr. 2008.
<https://doi.org/10.2310/7750.2008.06009>

GUPTA, A.K.; SAUDER, D.N.; SHEAR, N.H. Antifungal agents: an overview. Part II. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 30, n. 6, p.911-933, 1994. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70112-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70112-1)

GUPTA, A.K.; SCHER, R.K.; DE DONCKER, P. Current management of onychomycosis. An overview. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 15, n. 1, p. 121-135, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70420-4](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70420-4)

GUPTA, A.K.; VERSTEEG, S.G.; SHEAR, N.H. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. **Journal of Cutaneous Medicine Surgery**, Hamilton, v. 21, p. 525-539, 2017.
<https://doi.org/10.1177/1203475417716362>

HASHIMOTO, T.; BLUMENTHAL, H.J. Survival and resistance of Trichophyton mentagrophytes arthrospores. **Applied and Environmental Microbiology Journal**, Washington, v. 35, p. 274-277, 1978. <https://doi.org/10.1128/aem.35.2.274-277.1978>

HAY, R.J.; BARAN, R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 65, n. 6, p. 1219-1222, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.730>

HELOU, J. Laser treatment of onychomycosis: beware of ring block anesthesia. **Lasers in Medical Science**, Londres, v.30, p. 2399-2400, 2015.
<https://doi.org/10.1007/s10103-015-1744-3>

HOCHMAN, L. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. **Journal of Cosmetic an Laser Therapy**, London, v. 13, n. 1, p. 2-5, 2011. <https://doi.org/10.3109/14764172.2011.552616>

HOLLMIG, S.T. *et al.* Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 70, n. 5, p. 911-917, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.024>

HOUANG, J. *et al.* Light treatments of nail fungal infections. **Journal of Biophotonics**, Weinheim, v. 11, p.3, 2018. <https://doi.org/10.1002/jbio.201700350>

IBRAHIM, S.A.; ALBALAT, W.; EBRAHIM, H.M. Evaluation of long pulsed NdYAG laser in the treatment of onychomycosis. **Journal of Cosmetic an Laser Therapy**, London, v. 21, n. 2, p. 76-81, 2019. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1469765>

IVESSA, E.; DAUM, G.; PALTAUF, F. Mechanism of action of naftifine. **Mykosen**, Auckland, v. 30, p. 15-21, 1987. Suplemento 1.

JAYAYATILAKE, J.A.; TILAKARATNE, W.M.; PANAGODA, G.J. Candida onychomycosis: a mini-review. **Mycopathologia**, Dordrecht, v. 168, p. 165, 2009. <https://doi.org/10.1007/s11046-009-9212-x>

JOHNSON, M.; SHUSTER, S. Continuous formation of nail along the bed. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 128, p. 277–280, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00171.x>

KHURANA, A. *et al.* Complete cure of *Fusarium solani* sp. complex onychomycosis with Qs NdYAG treatment. **Dermatology Therapy**, Heidelberg, v. 31, n. 2, p.12580, 2018. <https://doi.org/10.1111/dth.12580>

KIM, H.J. *et al.* Clinical factors influencing outcomes of 1064 nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser treatment for onychomycosis. **Annals of Dermatology**, Seoul, v. 30, n. 4, p. 493-495, 2018. <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.4.493>

KIM, T. I. *et al.* A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. **Mycoses**, Berlin, v. 59, n. 12, p. 803-810, 2016. <https://doi.org/10.1111/myc.12534>

KOZAREV, J. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. **Journal Laser & Health Academy**, s/l, v.1, p.1-9, 2010.

KUNZELMANN, V. New approach for the therapy of onychomycoses: Laser treatment in combination with low-dose systemical antimycotics. **Dermotopics**, S/L, 2001. Disponível em:

<http://www.dermotopics.de/english/issue_1_01_e/onychomycosis_0101_e.htm>
Acesso em: 18 maio 2021.

LAMISIL - cloridrato de terbinafina. Bula do lamisil. Norvatis: São Paulo, 2021. Bula de remédio.

LAUHARANTA, J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, 1992; v. 17, p. 41-43, 1992. Suplemento 1. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb00277.x>

LEE, R.E. *et al.* Genome-wide expression profiling of the response to ciclopirox olamine in *Candida albicans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**; Londres, v. 55, n. 5, p. 655-662, 2005. <https://doi.org/10.1093/jac/dki105>

LILLY, K.K. *et al.* Cost effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 5, n. 4, p. 620-626, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.033>

LIM, E. H. *et al.* Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 0, p. 918-923, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.893>

LIPNER, S.; SCHER, R. Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. **Infection and Drug Resistance**, Auckland, p.163, 2015. <https://doi.org/10.2147/IDR.S69596>

LIPNER, S.R.; SCHER, R.K. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, p. 80-:85, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>

LOCERYL: esmalte. Responsável técnico: Natalia Oliveira Massera. São Paulo: Galderma Brasil, 2021. Bula de remédio.

LÓPEZ, A. *et al.* Comparative enhancer effects of Span20 with Tween20 and Azone on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 202, p. 133-140, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00427-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00427-0)

LYNCH, M.H *et al.* Acidic and basic hair/nail ("hard") keratins: their colocalization in upper cortical and cuticle cells of the human hair follicle and their relationship to "soft" keratins. **Journal of Cell Biology**, Nova York, v. 103, n. 6, p. 2593-2606, 1986.
<https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2593>

MARCHESINI, R. *et al.* Temperature rise in biological tissue during Nd YAG *laser* irradiation. **Lasers in Surgery and Medicine**, Nova York, v. 5, p. 75-82, 1985.
<https://doi.org/10.1002/lsm.1900050202>

MCAULEY, W.J. *et al.* An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Stuttgart, v. 102, p. 178-184, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.008>

MICOSIL – cloridrato de terbinafina. Bula completa do Micosil para o profissional. Anápolis: Laboratório Teuto Brasileiro, 2021. Bula de remédio.

MEHREGAN, D.R.; GEE, S.L. The cost effectiveness of testing for onychomycosis versus empiric treatment of onychodystrophies with oral antifungal agents. **Cutis**, Nova York, v. 64, n. 6, p. 407-410, 1999.

MENSING, H.; POLAK-WYSS, A.; SPLANEMANN, V. Determination of the subungual antifungal activity of amorolfine after 1 month's treatment in patients with onychomycosis: comparison of two nail lacquer formulations. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 17, p. 29-32, 1992. Suplemento1.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb00274.x>

MONTI, D. *et al.* Ciclopirox vs amorolfine: in vitro penetration into and permeation through human healthy nails of commercial nail lacquers. **Journal of Drugs Dermatology**, Nova York, v. 13, p. 143-147, 2014.

MONTI, D. *et al.* Hydrosoluble medicated nail lacquers: in vitro drug permeation and corresponding antimycotic activity. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 162, p. 311–317, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09504.x>

MOON, S.H. *et al.* Treatment of onychomycosis with a 1064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, London, v. 16, p. 165-170, 2014.
<https://doi.org/10.3109/14764172.2014.910082>

MORAIS, O.O. *et al.* The use of the Er:YAG 2940nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio

de Janeiro, v. 88, n. 5, p. 863-865, 2013. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131932>

MURDAN, S. Drug delivery to the nail following topical application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002; 236(1-2):1-26. **Erratum in:** *International Journal of Pharmaceutics*. Amsterdam, v. 392, n.1-2, p. 314, 2010. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00989-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00989-9)

MURDAN, S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, Londres, v. 5, n. 11, p. 1267-1282, 2008. <https://doi.org/10.1517/17425240802497218>

NAKAMURA, R.C.; COSTA, M.C. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. **International Journal of Dermatology**, Madrid, v. 51, n. 4, p. 483-485, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04720.x>

NAFTIN - naftifine hydrochloride - 1% gel product information. In: Merz Pharmaceuticals physicians' desk reference. Montvale: Thomson PDR, v.57, p. 2133, 2003a. Bula de remédio.

NAFTIN -naftifine hydrochloride - 1% cream product information. Merz Pharmaceuticals physicians' desk reference. Montvale: Thomson PDR, v.57, p. 2132–2133, 2003b. Bula de remédio.

NEEV, J. *et al.* Ablation of human nail by pulsed lasers. **Lasers in Surgery and Medicine**, Nova York, v. 21, n. 2, p.186-192, 1997. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1997\)21:2%3C186::AID-LSM10%3E3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(1997)21:2%3C186::AID-LSM10%3E3.0.CO;2-D)

NIJENHUIS-ROSIEN, L. *et al.* Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). **Trials**, v. 16, p.108, 2015. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0622-4>

OGURA, H. *et al.* Synthesis and antifungal activities of (2R,3R)-2-aryl-1-azolyl-3-(substituted amino)-2-butanol derivatives as topical antifungal agents. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tóquio, v. 47, n. 10, p. 1417-1425, 1999. <https://doi.org/10.1248/cpb.47.1417>

ORTIZ, A.E. *et al.* A 1,320-nm Nd: YAG laser for improving the appearance of onychomycosis. **Dermatologic Surgery**, Nova York, v. 40, p. 1356-1360, 2014. <https://doi.org/10.1097/DSS.000000000000189>

PASCHOTTA, R. Encyclopedia of laser physics and technology. **Wiley**: VCH, Berlin, 2008.

PERVEZE, Z. *et al.* Terbinafine-induced hepatic failure requiring liver transplantation. **Liver Transplantation**, Filadelfia, v.13, p. 162–164, 2007. <https://doi.org/10.1002/lt.21034>

PETRANYI, G.; GEORGOPOULOS, A.; MIETH, H. In vivo antimycotic activity of naftifine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal Homepage**, Washington, v. 19, p. 390-392, 1981. <https://doi.org/10.1128/AAC.19.3.390>

PIRACCINI, B.M. *et al.* Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology.**, Oxford, v. 27, n. 4, p. 509-513, 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04323.x>

PITTROF, F. *et al.* Loceryl nail lacquer—realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v.17, p. 26-28, 1992. Suplemento 1. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb00273.x>

POLAK, A. Kinetics of amorolfine in human nails. **Mycoses**, Berlim, v. 36, p 101-103,1993. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1993.tb00696.x>

POLAK, A. Preclinical data and mode of action of amorolfine. **Dermatology**, Basel, v. 184, p. 3-7, 1992. Suplemento 1. <https://doi.org/10.1159/000247588>

POLAK, A.M. Preclinical data and mode of action of amorolfine. **Clinical and Experimental Dermatology**. Oxford, v.17, p. 8-12, 1992. Suplemento 1. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1992.tb00270.x>

PROSE, N.S.; ABSON, K.G.; SCHER, R.K. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. **International Journal of Dermatology**, Oxford, v. 31, p. 453-457, 1992. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb02688.x>

REIS, C.M.S. *et al.* Micológica das amostras ungueais de pacientes com diagnóstico de onicomicose atendidos no Hospital Universitário de Brasília. **Revista Brasília Médica**. Brasília, v. 47, n. 3, p. 320-325, 2010.

ROTHERMEL, E.; APFELBERG, D.B. Carbon dioxide LASER use for certain diseases of the toenails. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, Filadélfia, n. 4, p 809-821, 1987.

RODRIGUEZ, R.J. *et al.* Multiple functions for sterols in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biochim Biophys Acta**. Amsterdã, v. 837, n. 3, p. 336–343, 1985.
[https://doi.org/10.1016/0005-2760\(85\)90057-8](https://doi.org/10.1016/0005-2760(85)90057-8)

SARDANA, K.; GHUNAWAT, S. Lasers for Lentigines, from Qswitched to erbium-doped yttrium aluminium garnet micropeel, is there a need to reinvent the wheel. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, Mumbai, v. 8, p. 233-235, 2015.

SCHALKA, S.; NUNES, S.; GOMES NETO, A. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 19-25, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000100002>

SCHER, R.K. *et al.* Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 38, n. 6, p. 77-86, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70490-6](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70490-6)

SCHER, R.K. *et al.* Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 56, n. 6, p. 939-944, 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.12.019>

SERGEEV, A.Y.; GUPTA, A.K.; SERGEEV, Y.V. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). **Skin Therapy Letterer**, Vancouver, v. 7, p. 6-7, 2002. Suplemento 1.

SIGURGEIRSSON, B. *et al.* Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology**, Oxford, v. 24, n. 8, p. 910-915, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03547.x>

SIGURGEIRSSON, B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 679-684, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03487.x>

SIU, J.W.J. *et al.* Comparison of in vitro antifungal activities of efinaconazole and currently available antifungal agents against a variety of pathogenic fungi associated with onychomycosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal Home**, Washington, v. 57, n. 4; p. 1610-1616, 2013. <https://doi.org/10.1128/AAC.02056-12>

SPORANOX: cápsulas gelatinosas. Responsável técnico: Ronoel Caza de Dio. Pricara, Raritan, NJ: Janssen Pharmaceuticals, 2011. Bula de remédio.

STEINER, R. Laser tissue interactions. In: _____ **Laser and IPL technology in dermatology and aesthetic medicine**: raulin C and Karsai. Heidelberg: Springer-Verlag, 2011, p.23-36. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03438-1_2

STOUGHTON, R.B.; SEFTON, J.; ZELEZNICK, L. In vitro and in vivo cutaneous penetration and antifungal activity of naftifine. **Cutis**, Nova York, v. 44, p. 333 - 335, 1989.

TAKASUKA, T. Amino acid- or protein-dependent growth of Trichophyton metagrophytes and Trichophyton rubrum. **Fems Immunology and Medical Microbiology**, Oxford, v. 29 p. 241-245, 2000. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2000.tb01529.x>

TATSUMI, Y. *et al.* Mechanism of action of efinaconazole, a novel triazole antifungal agent. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal Homepage**, Washington, v. 57, n. 5, p. 2405-2409, 2013. <https://doi.org/10.1128/AAC.02063-12>

TERBINAFINE 1% Cream. Expert Report on Clinical Documentation. Sep 1989. set. 1989. Documento interno.

TERBINAFINE 1% Solution/Spray. Expert Report on Clinical Documentation (Dermatomycoses), set. 1996. Documento interno.

TUCCORI, M. *et al.* Fatal hepatitis after long-term pulse itraconazole treatment for onychomycosis. **Ann Pharmacother**, Cincinnati, v. 42, p.1112–1117, 2008. <https://doi.org/10.1345/aph.1L051>

VURAL, E. *et al.* The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. **Lasers in Medical Science**, Londres, v. 23, p. 349-353, 2008. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0492-4>

XU, Y. *et al.* Combined oral terbinafine and long-pulsed 1,064-nm Nd: YAG laser treatment is more effective for onychomycosis than either treatment alone. **Dermatologic Surgery.**, Nova York, v. 40, n. 11, p. 1201–1207, 2014. <https://doi.org/10.1097/DSS.000000000000157>

WALIA, S.; ALSTER, T.S. Prolonged clinical and histologic effects from CO2 LASER resurfacing of atrophic acne scars. **Dermatologic Surgery.**, Nova York, v. 25, n. 12, p. 926-930, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.99115.x>

WANITPHAKDEEDECHA, R. *et al.* Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. **Journal of Dermatological Treatment**, Londres, v. 17, p.1-5, 2015. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1034078>

WANITPHAKDEEDECHA, R. *et al.* Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. **Journal of Dermatological Treatment**, Londres, v. 27, n. 1, p.75-79, 2016. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1034078>

WATANABE, S. *et al.* Japan Foot Week Group. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists. **The Journal of Dermatology**, Oxford, v. 37, n. 5, p. 397-406, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00741.x>

WEBER, R.J.; TAYLOR, B.R.; ENGELMAN, D.E. LASER-induced tissue reactions and dermatology. **Current Problems in Dermatology**, Basel, v. 42, p. 24-34, 2011. <https://doi.org/10.1159/000328241>

WELSH, O.; VERA-CABRERA, L.; WELSH, E. Onychomycosis. **Clinics Dermatology**, Filadélfia, v. 28, n. 2, p. 151-159, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.006>

YARIV, A. **Quantum Electronics**. 3. ed., Nova Jersey: Wiley, 1989, p. 208-211.

ZAIAS, N.; DRACHMAN, D. A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. **Journal of American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 9, p. 912-919, 1983. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70208-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70208-2)

ZAIAS, N. Onychomycosis. **Archives of Dermatological Research**, Chicago, v. 105, p. 263-274, 1972. <https://doi.org/10.1001/archderm.105.2.263>

ZANG, J. *et al.* Comparison of a fractional 2940-nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer combination therapy versus a 5% amorolfine lacquer monotherapy for the treatment of onychomycosis: a randomized controlled trial. **Lasers in Medical Science**, Londres, v. 36, p. 147-152, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03054-7>

ZHANG, J. *et al.* Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. **Lasers in Medical Science**, Londres, v. 31, n. 7, p. 1391-1396, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1990-z>

ZHANG, R.N. *et al.* Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. **Chinese Medical Journal**, England, v. 125, n. 18, p. 3288-3291, 2012.

