

**Terapia Fotodinâmica com Fenotiazínicos e RL-50<sup>®</sup> em Onicomicoses  
- Estudo preliminar**

**Photodynamic Therapy with Phenotiazinium and RL-50<sup>®</sup> in Onychomycosis –  
Preliminary study**

**Autores:**

**João Paulo Tardivo (\*)**

Médico Especialista em Cirurgia Vascular, Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC

**Valeria Petri**

Professor Titular – Livre docente do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

**Tallulah Iamaguchi Bonetti**

Médica Estagiária do Serviço de Dermatologia do Hospital Ipiranga da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo

**Luiza de Sales Oliveira**

Acadêmica da Faculdade de Medicina do ABC

**Mauricio da Silva Baptista**

Livre docente do Instituto de Química da Universidade de São Paulo

**Instituições:**

1. Faculdade de Medicina do ABC
2. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina
3. Instituto de Química da Universidade de São Paulo
4. Centro Médico de Laser Dr. João Paulo Tardivo

**(\*) Autor correspondente:**

Dr. João Paulo Tardivo

Rua Eleutério, 130 – São Paulo – SP

Fone: (011) 5531 3466

e-mail: [jptardivo@centromedicolaser.com.br](mailto:jptardivo@centromedicolaser.com.br)

## Abstract

Onychomycosis are becoming more prevalent in immune-suppressed patients and many immune-competent individuals who present resistant fungal infection of the nails, all cases of difficult management. Topical and oral antifungal products are used, but are, respectively, ineffective and/or potentially hepatotoxic. Photodynamic therapy (PDT) of low cost with phenotiazinium and **RL-50**<sup>®</sup> seems to be a new perspective for onychomycosis treatment, showing smaller or absent toxicity. A group of 62 patients with various degrees of onychomycosis was submitted to PDT protocol of Methylene Blue and a non-coherent light source (RL50<sup>®</sup>) (PDT-MB). Positive responses were obtained in 85.48% with no case of toxicity, so PDT-MB seems to be an efficient protocol. An ongoing clinical trial at Unifesp and Ipiranga Hospital (Sao Paulo City, Brazil) aims to compare different responses of PDT-MB among the different species of fungus that cause onychomycosis.

## Resumo

As onicomicoses têm aumentado em prevalência e resistência ao tratamento entre indivíduos imunodeprimidos e imunocompetentes. Produtos antifúngicos tópicos e orais podem ser, respectivamente, ineficazes e potencialmente hepatotóxicos. A terapia fotodinâmica de baixo custo com fenotiazínicos e **RL-50**<sup>®</sup> (PDT-MB) parece constituir nova perspectiva para o tratamento da onicomicose, com toxicidade mínima ou ausente. Um grupo de 62 pacientes com onicomicose foi submetido ao protocolo PDT-MB com luz não-coerente (RL50<sup>®</sup>). Respostas positivas foram obtidas em 85.48% dos casos, sem ocorrência de toxicidade, sugerindo que o protocolo PDT-MB pode ser eficiente. Estudo clínico controlado vem sendo realizado na Unifesp em conjunto com o serviço de Dermatologia do Hospital Ipiranga, São Paulo, Brasil, com o intuito de comparar diferentes respostas à PDT-MB entre as diferentes espécies de fungos que causam onicomicoses.

## Descritores

Terapia Fotodinâmica, Onicomicose, Azul de metileno, Dermatofitos, Micoses

Photodynamic Therapy, Onychomycosis, Methylene-blue, Dermatophytes, Mycosis

## Introdução

Onicomicose é a denominação utilizada para designar a infecção fúngica da unha que afeta entre 2 e 18% dos adultos americanos e corresponde a cerca de 50 % de todas as doenças das unhas. A maioria das infecções fúngicas das unhas é causada por dermatófitos e leveduras, sendo o *Trichophyton rubrum* o patógeno mais prevalente, seguido pelo *Trichophyton mentagrophytes*. Esses agentes causam descoloração, opacificação, espessamento e distrofia ungueal<sup>1</sup>.

Inegavelmente as drogas hoje empregadas no tratamento das micoses superficiais são mais eficazes do que as drogas disponíveis no passado, afirmação válida para os produtos utilizados no tratamento das onicomicoses. Na década de sessenta a griseoflavin oral foi introduzida como fungostático a ser administrado durante 4 a 18 meses de tratamento. Desde a década de noventa muitos produtos tópicos anti-fúngicos foram introduzidos no mercado com propósito de eliminar infecções ungueais por dermatófitos e leveduras. Posteriormente, a terapêutica sistêmica semanal com fluconazol ou pulsoterapia com itraconazol ou terbinafina foi introduzida no tratamento de onicomicoses<sup>2</sup>. Entretanto, são limitações desses tratamentos a inadequação dos espectros de atividade e farmacocinética, as interações medicamentosas, o alto custo, as recidivas, a duração extensa e a potencial toxicidade.

A terapia fotodinâmica (PDT) surgiu como perspectiva promissora para o tratamento do câncer e de outras afecções cutâneas, inclusive onicomicoses. Esse processo consiste da combinação da luz visível com um agente fotossensibilizador, composto químico capaz de absorver luz de certo comprimento de onda e transferir a energia absorvida para o oxigênio intracelular, formando espécies reativas do oxigênio (*Reactive Oxygen Species*), entre as quais se destaca o oxigênio *singlet*, principal oxidante celular<sup>3</sup>.

No presente trabalho, foi selecionado o agente fotossensibilizador azul de metileno que, injetado no local das lesões, possibilitou selecionar células expostas para a desejada inativação. Essa seletividade não induz efeito adverso, tem menor custo e requer menor frequência às sessões de terapia em relação aos produtos convencionais destinados ao mesmo fim.

A luz visível nas faixas do vermelho (comprimento de onda de 600 a 750nm) e do infravermelho próximo apresenta maior poder de penetração em humanos. Os corantes fenotiazínicos azul de metileno e azul de toluidina, por sua vez, absorvem intensamente a luz desse espectro<sup>3</sup>.

Existem evidências de que a *Candida albicans* apresenta boa sensibilização ao azul de metileno<sup>4</sup>. Também foi observada completa inibição da germinação de esporos dos fungos do gênero *Trichophyton* e inativação das enzimas que permitem o crescimento de *Epidermophyton*, quando da exposição aos corantes azul de metileno e azul de toluidina sob terapia fotodinâmica<sup>5</sup>. Além disso, se comprovou que esses corantes produzem significativo efeito bactericida quando expostos à luz<sup>6</sup>.

Há cerca de três décadas Propst e Lubin verificaram que o corante azul de metileno, vermelho neutro e proflavina foram capazes de eliminar *Trichophyton mentagrophytes* e *Microsporum gypseum* sob luz de amplo espectro<sup>7</sup>. Posteriormente, Horio constatou que o *Trichophyton mentagrophytes* também apresentava sensibilidade à terapêutica com radiação UV e outros fotossensibilizantes<sup>8</sup>.

## **Objetivo**

Avaliar a eficácia do tratamento das onicomicoses com método simplificado atóxico nos casos em que a terapia convencional (tópica e/ou sistêmica) revelou-se ineficaz ou está contra-indicada.

## **Método**

Entre janeiro de 2000 e julho de 2005 foi submetido ao método PDT-MB um grupo de 106 indivíduos, de ambos os sexos, com mais de 18 anos de idade, apresentando infecções fúngicas das unhas dos pododáctilos, com histórico de tratamento anterior ineficaz ou impossibilidade de uso de medicação sistêmica. Os voluntários, informados do procedimento, consentiram, por escrito, em participar. Os pacientes foram atendidos na Clínica Centro Médico Laser Dr JP Tardivo, encaminhados das diversas clínicas e dos Ambulatórios de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC.

O procedimento consistiu em depositar mescla dos corantes azul de metileno a 2% e azul de toluidina a 2% em solução aquosa 1:1 entre a lâmina e o leito ungueais ou sobre as unhas acometidas, quantidade necessária à impregnação do tecido-alvo. A seguir, as unhas coradas eram submetidas à luz vermelha policromática da fonte RL50<sup>®</sup>, na dose de 18 J/cm<sup>2</sup>. O procedimento foi repetido mensalmente e os resultados foram

aferidos por meio da comparação das fotos anteriores, durante o tratamento e posteriores a ele (vide Figura 1 e 2).

## Resultados

Na Figura 1 é apresentado o resultado clínico, resposta completa, após três sessões, utilizando o protocolo dos fenotiazínicos e RL-50<sup>®</sup>. Nas Tabelas 1 e 2 estão resumidos os resultados do procedimento, excetuados 19,8%, dos pacientes que abandonaram o tratamento, possivelmente em virtude da coloração azul que persiste por algum tempo depois das sessões de PDT.

Na Tabela 1 verifica-se que, do total de 106 pacientes, 58,5% concluíram o tratamento. Foram considerados como *resposta parcial* os pacientes com melhora clínica importante que não compareceram às visitas finais de avaliação e fotos (vide figura 3). Na Tabela 2 está apresentado o *score* de 85,5% de resposta ao tratamento.

Cerca de 14,5% dos pacientes não apresentaram melhora e estão sendo investigados quanto aos indícios de comprometimento da matriz ungueal e outras causas de manutenção da doença.

Tabela 1. *Status* dos pacientes com onicomicoses dos pododáctilos, submetidos à PDT-MB, ao final do tempo de observação (julho, 2005)

<i>Status</i>	N	%
Em tratamento	23	21,7
Concluíram tratamento	62	58,5
Abandonaram tratamento	21	19,8
Total	106	100

Tabela 2. Resultados obtidos com 62 voluntários que concluíram o tratamento (PDT-MB) das onicomicoses

	N	%
Resposta completa (ausência de sinais clínicos de onicomicose)	28	45,16
Resposta parcial (resquícios de onicopatia)	25	40,32
Ausência de resposta (sem melhora)	9	14,51
Total	62	99,99

## Conclusões

O protocolo de Terapia Fotodinâmica com fenotiazínicos (azul de metileno e azul de toluidina) e RL-50<sup>®</sup> (PDT-MB) é opção promissora de baixo custo para o tratamento de

onicomicoses. Em amostra preliminar o processo apresentou eficiência significativa (respostas completa e parcial somando cerca de 85%), o que sugere que a PDT-MB pode representar recurso terapêutico potencial para assistência em saúde pública, justificando maiores esforços no estudo dos mecanismos envolvidos e na padronização dos protocolos. Estudo em andamento com voluntários dos Ambulatórios de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Unifesp e do Hospital Ipiranga visa comparar resultados obtidos com PDT-MB em fungos (leveduras, dermatófitos e não-dermatófitos) causadores de onicomicoses.

**AGRADECIMENTOS:** Os autores agradecem o apoio financeiro da FAPESP.

## REFERÊNCIAS

1. Gray JA. Onychomycosis new treatments are effective. *Clinician Reviews* 2002; 12(9):7-88.
2. Smijs TGM, Schuitmaker HJ. Photodynamic inactivation of the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Photochemistry and Photobiology* 2003; 77(5):556-60.
- 3(a). Tardivo JP, Del Giglio A, Paschoal LH, Ito AS. Desenvolvimento do RL 50: uma fonte de radiação luminosa e barata para terapia fotodinâmica. *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia V* 2002;(18): 21-8.
- 3(b). Tardivo JP, Del Giglio A, Paschoal LH, Baptista MS. A new PDT protocol to treat AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Photomedicine and Laser Surgery* 2006; 24(4):528-31.
4. Yucesoy M, Esen N, Yulug N. Use of chromogenic tube and methyl blue-Sabouraud agar for the identification of *Candida albicans* strains. *Kobe J Med Sci* 2001; 47(4):161-7.
5. Ouf SA, Abdel-Kader MH, Shokeir HA, El-Adly AA. Study of solar photosensitization processes on dermatophytic fungi. *Acta Microbiol Pol* 2003; 52(1):65-79.
6. Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. *Lasers Surg Med* 2001; 29(2):165-73.
7. Propst C, Lubin L. *In vitro* and *in vivo* photosensitized inactivation of dermatophyte fungi by heterotricyclic dyes. *Infect Immun* 1978; 20(1):136-41.
8. Horio T. Evaluation of drug phototoxicity by photosensitization of *Trichophyton mentagrophytes*. *Br J Dermatol* 1981; 105(4):365-70.



Legenda da Figura 1:

Figura 1 – Mulher, 31 anos, onicomicose do hálux direito antes do tratamento (imagem 1), após duas sessões de PDT-MB (imagem 2) e quatro meses após a terceira sessão de PDT-MB (imagem 3). Note-se o desaparecimento da cor azul da aplicação anterior do corante nas duas últimas imagens com resultados do tratamento.



Legenda da Figura 2:

Figura 2- Mulher, 82 anos , onicomicose do halux direito , pré e pós tratamento. Necessitou de 20 sessões de PDT-MB.



Legenda da Figura 3:

Figura 3 – Mulher, 51 anos , onicomicose corada com azul de metileno e toluidina no halux esquerdo no início do tratamento em 14/02/2006 e imagens após 1 e 5 meses, mostrando remissão quase total do quadro. Classificada como resultado parcial.