



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Rinofototerapia, uma alternativa para o tratamento de rinite alérgica: revisão sistemática e metanálise[☆]

Tatyana Machado Ramos Costa ^{ID a,*}, Fernanda Melo Carneiro ^{ID a,b},
Karen Amanda Soares de Oliveira ^{ID c}, Maria Fernanda Barbosa Souza ^{ID d},
Melissa Ameloti Gomes Avelino ^{ID c,d} e Isabela Jubé Wastowski ^{ID a,b}

^a Universidade Estadual de Goiás (UEG), Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, Anápolis, GO, Brasil

^b Universidade Estadual de Goiás (UEG), Campus Laranjeiras, Goiânia, GO, Brasil

^c Universidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Medicina (FM), Goiânia, GO, Brasil

^d Universidade Federal de Goiás (UFG), Hospital das Clínicas (HC), Goiânia, GO, Brasil

Recebido em 15 de julho de 2020; aceito em 30 de dezembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Fototerapia;
Irradiação intranasal;
Rinite alérgica;
Rinofototerapia;
Febre do feno

Resumo

Introdução: A rinite alérgica é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal, imunomediada por imunoglobulina E, que afeta 1/6 dos indivíduos. O tratamento visa o controle dos sintomas com efeitos colaterais mínimos, uma prerrogativa para novas terapias alternativas, como a fototerapia, por apresentar efeitos imunossupressor e imunomodulador.

Objetivo: Identificar, mediante uma metanálise, a eficácia da fototerapia no tratamento da rinite alérgica.

Método: Usamos as bases de dados: Web of Science, Scielo, PubMed, SCOPUS, PEDro e LILACS, com os termos de busca: *intranasal irradiation, phototherapy, allergic rhinitis*. Para a metanálise foi usado o pacote *metafor* do software R, o tamanho do efeito foi calculado para cada sintoma separadamente.

Resultados: Todos os sintomas apresentaram diminuição significativa após a fototerapia: coriza ($ES\theta = -1,35$; $p < 0,0001$; $I^2 = 91,84\%$), espirros ($ES\theta = -1,24$; $p < 0,0001$; $I^2 = 91,43\%$), prurido nasal ($ES\theta = -1,10$; $p < 0,0001$; $I^2 = 91,43\%$); obstrução nasal ($ES\theta = -1,11$; $p < 0,0001$; $I^2 = 91,88\%$), com efeitos mais expressivos na rinite alérgica perene do que na rinite alérgica sazonal.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.016>

[☆] Como citar este artigo: Costa TM, Carneiro FM, Oliveira KA, Souza MF, Avelino MA, Wastowski IJ. Rhinophototherapy, an alternative treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:742-52.

* Autor para correspondência.

E-mail: tatyanamrcosta@gmail.com (T.M. Costa).

Conclusão: Considerando-se a magnitude do efeito e a significância estatística alcançadas em nosso estudo, a rinofototerapia demonstrou-se um tratamento eficaz para a redução dos escores dos sintomas nasais desencadeados pela rinite alérgica.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A rinite lérgica (RA) é um tipo de inflamação crônica da mucosa nasal mediada por imunoglobulina E (IgE) e induzida por alérgenos que afeta um em cada 6 habitantes no mundo.¹⁻³ A etiologia da RA é determinada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e por predisposição familiar. Os sintomas são desencadeados por alérgenos sazonais ou perenes que causam queixas contínuas ou intermitentes de espirros, coriza, prurido nasal, prurido de palato, congestão nasal e edema nas pálpebras. Tais sintomas interferem no sono, na concentração, aprendizagem, no trabalho e nas atividades de lazer, comprometem a qualidade de vida, além de ser um dos fatores de risco para a asma.⁴⁻⁷

A fisiopatologia da doença é caracterizada por uma fase inicial de sensibilização a um alérgeno específico. Posteriormente à exposição, indivíduos sensibilizados ao alérgeno apresentam resposta imune específica. A ativação das células T helper 2 (Th2) desempenha papel na iniciação e manutenção da doença.^{4,8,9} Eosinófilos, mastócitos e basófilos, células da resposta imune inata, são consideradas as principais células efetoras da RA. Essas células liberam mediadores inflamatórios, como histamina, prostaglandinas, citocinas, triptase, leucotrienos e proteína catiônica eosinofílica. Esses mediadores são responsáveis pela maioria dos processos patológicos que ocorrem na mucosa nasal.^{4,7,10}

O tratamento para RA é sintomático. Destacam-se entre as medidas: controle ambiental (evitar os alérgenos), a administração de medicamentos (anti-histamínicos, esteroides nasais tópicos e sistêmicos, anticolinérgicos e antagonistas de leucotrienos), a acupuntura, a imunoterapia e a fototerapia.^{4,11,12} Embora novos anti-histamínicos e esteroides locais sejam usados com bons resultados, há casos em que a remissão completa dos sintomas não pode ser obtida. Além disso, o uso dessas drogas permanece controverso em subgrupos especiais de pacientes, como mulheres grávidas e lactantes. Todos esses fatores justificam a necessidade da busca de novas opções de tratamentos eficazes.^{2,11,13}

A rinofototerapia devido ao seu efeito imunossupressor e imunomodulador é uma opção promissora e não invasiva de tratamento para várias doenças imunomediadas, representa também uma alternativa terapêutica em pacientes com RA perene ou sazonal.^{2,14,15} A fototerapia é capaz de inibir a fase efetora das reações alérgicas, inibir a liberação de histamina induzida por antígenos de mastócitos e induzir a apoptose em linfócitos T e células eosinofílicas, reduz o efeito citopático (ECP) e a produção de interleucina 5 (IL5).^{7,16,17}

Nas décadas de 1980 e 1990 foram feitos estudos sobre os efeitos de luz monocromática como o laser

(*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) e LED (*Light-Emitting Diode*) em tecidos biológicos, a biomodulação, que é um efeito fotoquímico da absorção de luz pelo tecido biológico.¹⁸ Estudos experimentais feitos em nível celular provaram que tanto o laser quanto o LED, nos mesmos comprimentos de onda, intensidade e tempo de irradiação, apresentam efeitos biológicos semelhantes.^{18,19}

Assim, embora pouco mencionado na literatura, tratamentos que usam a fototerapia foram desenvolvidos em diversos centros de pesquisa do mundo para a abordagem de doenças imunomediadas, inclusive a RA. Mediante a alta prevalência da RA, e a pouca citação dessa terapêutica não medicamentosa, a fototerapia seria eficaz para a diminuição dos escores nasais em adultos e/ou crianças com rinite alérgica, em comparação ao tratamento convencional ou placebo?

Método

O protocolo para realização do estudo foi registrado na plataforma PROSPERO sob CRD: 42020147542. Os métodos de revisão foram estabelecidos antes do início da pesquisa, no decorrer do processo foi acordada a inclusão de estudos randomizados e não randomizados. A inclusão de ambos os tipos de estudos deve-se ao fato de que a mesma questão de pesquisa foi abordada nos dois tipos de ensaios clínicos e a restrição desta revisão a ensaios clínicos randomizados (ECR) nos forneceria um resumo incompleto de efeitos importantes relacionados ao tratamento estudado.

As estratégias de busca, desenvolvidas de acordo com cada banco de dados, e a coleta dos dados foram feitas nos meses de junho e julho de 2019. PubMed, Scielo, *Web of Science*, LILACS e da base PEDro, foram os bancos de dados eletrônicos pesquisados. Para a avaliação quanto a inclusão dos artigos no estudo, três avaliadoras (TMRC, KASO, MFBS) fizeram análise de modo independente e em duas etapas. Na primeira etapa, foram avaliados título e *abstract* dos estudos e foram selecionados aqueles que continham os termos *phototherapy*, *intranasal irradiation*, *allergic rhinitis*. Na segunda etapa, foi feita a recuperação dos estudos encontrados na primeira etapa, leitura completa e extração de dados dos artigos selecionados. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso.

Os artigos selecionados deveriam ter em seu título, *abstract* ou palavras chaves os termos: *phototherapy*, *intranasal irradiation*, *allergic rhinitis*, fototerapia e rinite alérgica. Sem restrições quanto ao idioma e a data de publicação. Os estudos deveriam comparar os resultados dos tratamentos que usaram fototerapia como intervenção, através da avaliação do antes e depois da terapia ou grupo tratado com um grupo controle (placebo ou anti-histamínico). Foram

incluídos estudos com mais de oito participantes, de qualquer idade, de ambos os sexos que receberam fototerapia endonasal. Além de estudos que avaliaram os efeitos da fototerapia endonasal e se valeram de qualquer método de irradiação. Não houve restrição quanto a dose, duração ou frequência das sessões.

Foram excluídos os estudos em que os participantes apresentassem alguma anormalidade significativa nas estruturas nasais, asma, infecção do trato respiratório nas últimas duas semanas ou infecção respiratória inferior em quatro semanas antes do início do estudo. Assim como estudos em que os participantes fizeram o uso de medicamentos como anti-histamínicos e descongestionantes nasais (uma semana antes do início do estudo), corticoide tópico ou cromolina sódica (2 semanas antes do início do estudo), corticoides (4 semanas antes do início do estudo), imunoterapia nos últimos 2 anos antes do estudo.

Estudos cujos resultados clínicos de interesse não foram relatados claramente com dados quantificáveis ou dos quais não foi possível extrair e calcular os dados apropriados dos resultados publicados foram excluídos da pesquisa. Para integração e organização dos estudos foram usadas fichas clínicas padrão e planilhas no *software* Word Excel.

O principal resultado analisado foi a avaliação dos sintomas (coriza, espirros, prurido nasal e obstrução nasal) por meio de uma escala analógica autorreferida (0: sem sintomas; 1: sintomas leves; 2: sintomas moderados; 3: sintomas severos) e a escala *Total Nasal Symptom Scores* (TNSS). Os resultados secundários incluíram a avaliação da qualidade de vida por meio do questionário *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ) e foram analisados nesta revisão para avaliar os efeitos da rinofototerapia sobre a qualidade de vida do indivíduo com RA.^{2,4,10,13,20}

Foram feitas buscas no banco de teses e dissertações da plataforma Sucupira e nos consensos (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – ARIA, *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis* – ICAR e *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* – EPOS) em relação ao uso de fototerapia como tratamento para RA. No entanto, não foram encontradas evidências nos consensos e devido à dificuldade de padronizar a estratégia de busca e a falta de alguns documentos completos no banco de dados optamos por não incluir literatura cinzenta.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita com as ferramentas da Cochrane de avaliação de risco de viés (*Cochrane Risk of Bias Tool*): ROB-2.0 (*Risk Of Bias tool for randomized trials*) e o ROBINS-I (*Risk Of Bias tool to assess Non-randomized Studies of Interventions*). Os estudos foram pontuados como leve, médio e alto risco de viés nos domínios avaliados por cada ferramenta.

Para a metanálise foi usado o pacote *metafor* do *software* R.²¹ Primeiramente, foi avaliado o tamanho do efeito (consistência do efeito através de todos os estudos) calculado para efeito aleatório e baseado na média da diferença do *score* gerado pré- e pós tratamento ou para o grupo controle e o grupo tratado. Assim, foram agregados na mesma metanálise grupos independentes e grupos pareados.

Para calcular o tamanho do efeito foram retirados de cada trabalho a média, o desvio-padrão e o tamanho amostral. O efeito usado foi o aleatório, uma vez que o efeito pode variar de estudo para estudo (ex.: grupos diferentes

entre estudos – idade, sexo). O peso (w_i) de cada estudo foi calculado, assim estudos com maior N amostral e menor desvio-padrão têm maior peso e contribuem mais para o tamanho de efeito acumulado. Além disso, foram calculadas a variância (Q) entre estudos e a heterogeneidade (I^2), na qual a proporção da variância observada reflete uma diferença real entre os tamanhos de efeito.

A estatística I^2 foi usada para inferir a porcentagem da variância atribuída à heterogeneidade. Os valores de I^2 variam entre 0% e 100%; o valor 0% indica ausência de heterogeneidade, entre 25% e 50% indicam baixa heterogeneidade, entre 50% a 75% moderada heterogeneidade e I^2 acima de 75% é indicativo de heterogeneidade elevada.^{22,23}

O tamanho do efeito foi calculado para cada tipo de sintoma separadamente: coriza, espirros, prurido nasal e obstrução nasal. Quando a heterogeneidade (I^2) observada foi muito alta, tentou-se explicar parte dessa variação através de uma metanálise de grupo ou metarregressão. Foram usados como moderadores o tempo de tratamento em dias, dosimetria inicial, dosimetria final e o número de semanas de tratamento. Para explicar a heterogeneidade encontrada foram feitas as análises de subgrupos quanto ao tipo de RA em perene ou sazonal e quanto ao tipo de delineamento de estudo em ECR e não randomizado, pareamento e cegamento nos estudos.

Para identificar se os dados usados na metanálise foram influenciados por viés de publicação, o gráfico de funil foi plotado para cada metanálise feita com o comando *funnel* do pacote *metafor* no programa R.²¹ O gráfico de funil é um gráfico de dispersão do tamanho do efeito pelo tamanho da amostra ou variância e a assimetria indica que a distribuição não é homogênea e que muito provavelmente o tamanho do efeito está sendo influenciado pela presença de viés nas publicações. Seu uso é melhor para metanálises com número de estudos superiores a 30.²²

Para identificar a robustez da metanálise e o número de estudos necessários para modificar a significância do tamanho do efeito foi calculado o *fail safe N*,²⁴ com o comando *fsn* no pacote *metafor*. Para verificar se os tamanhos dos efeitos seguem uma distribuição normal foi feito o *Q-Q plot* com o comando *qqnorm* do pacote *metafor*, em que os quantis observados da distribuição do tamanho do efeito são plotados contra os quantis de uma distribuição teórica normal. Se os dados observados têm distribuição normal, os pontos caem próximos à reta.²¹

Resultados

Dos 56 artigos selecionados nas bases de dados, 17 atendiam aos critérios de elegibilidade da Revisão Sistemática de Literatura e 12 artigos apresentavam os dados necessários para a feitura da avaliação estatística (média e desvio-padrão) (fig. 1).

Nesses 12 estudos usados para a metanálise dos escores nasais pré e pós-fototerapia, o diagnóstico para RA foi confirmado através do *prick test* e/ou teste específico para IgE. Foram avaliados estudos sobre RA perene e RA sazonal com amostragem de 323 participantes nos estudos randomizados e 126 participantes nos estudos de intervenção.

Foram empregados cinco modelos de aparelhos encontrados no mercado (Rhinolight, Bionase, Rhine Care, LED

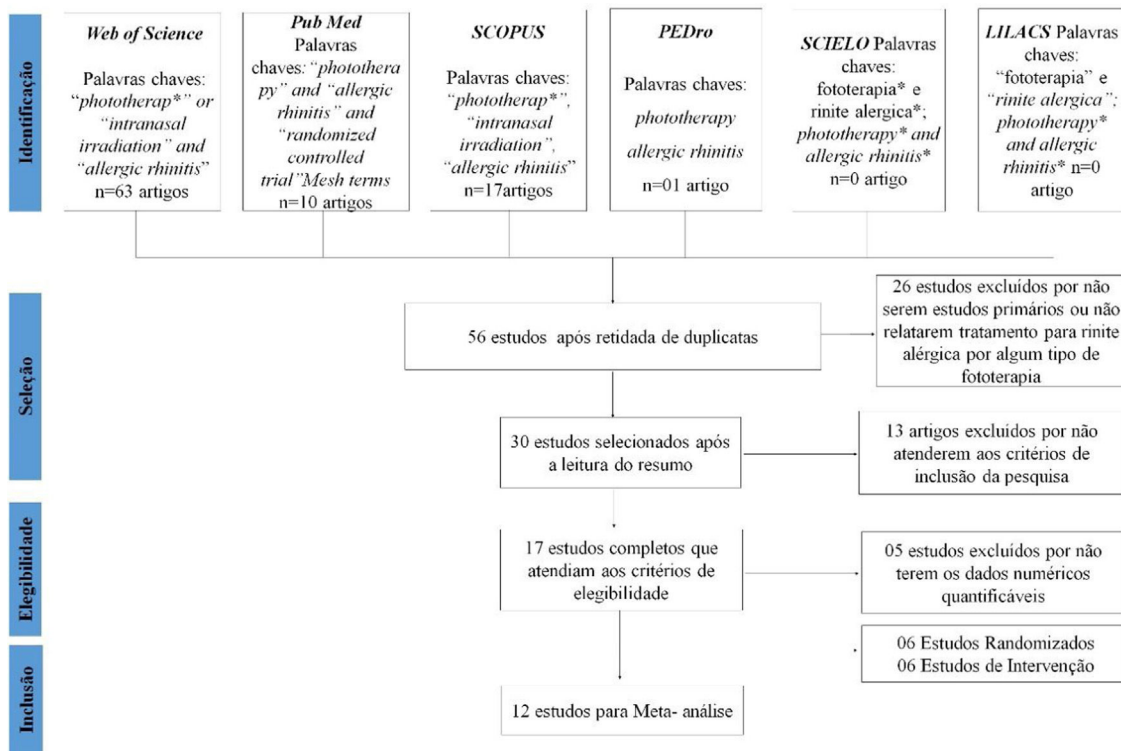


Figura 1 Fluxograma PRISMA da etapa de identificação até a etapa de inclusão dos estudos elegíveis para a metanálise de fototerapia endonasal no tratamento de RA.

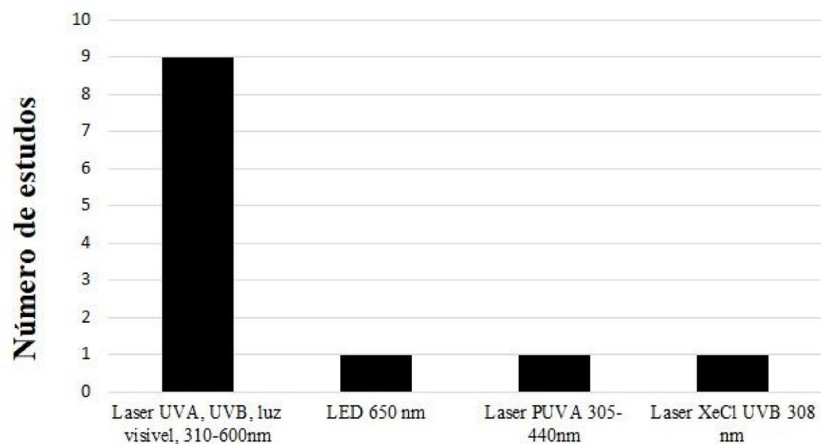


Figura 2 Frequência dos espectros de fototerapia empregados nos estudos.

660-850 nm, Laser XeCl UVB excimer), os quais emitiram cinco faixas de espectros luminosos. Foi usado protocolo próprio para cada aparelho: a dosimetria em joules por aplicação, tempo de aplicação por sessão, tempo de tratamento por semana e número de semanas para tratamento. Os espectros luminosos empregados nos tratamentos foram: laser UVA (25%), UVB (5%), luz visível (70%), 310–600 nm; LED 650 nm; laser PUVa 305–440 nm e laser XeCl UVB 308 nm (fig. 2)

Todos os estudos avaliaram a eficácia na redução dos sintomas nasais da RA e/ou o escore sobre qualidade de vida da amostra pesquisada antes e depois do tratamento e/ou

em relação ao grupo controle, placebo (luz visível de baixa intensidade ou luz branca) ou anti-histamínico (tabela 1).

Os sintomas avaliados foram coriza (12 estudos, 449 participantes), espirros (11 estudos, 424 participantes), prurido nasal (10 estudos, 409 participantes) e obstrução nasal (12 estudos, 449 participantes).

O resultado da metanálise mostrou efeito positivo da fototerapia para tratamento da RA. Pacientes tratados com fototerapia apresentaram valores médios da escala analógica autorreferida 1,35 menor que pacientes não tratados ($z = -8,71$; $se = 0,1546$; $p < 0,0001$; $IC = -1,65$; $-1,04$) para o sintoma coriza (fig. 3). Apesar do tamanho do efeito ser

Tabela 1 Apresentação das características dos estudos analisados e do risco de viés

Autor/Ano	N	Tipo fototerapia	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo	Desenho do estudo	Risco viés
Sematonyte et al., 2018 ²⁵	15	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Investigar o efeito da fototerapia endonasal na qualidade de vida de pacientes com RA perene.	Fototerapia endonasal pode aliviar os sintomas nasais e melhorar a qualidade de vida de pacientes com RA moderada/grave.	Prospectivo	Alto
Bella et al., 2017 ¹³	25	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Avaliar se fototerapia endonasal é segura e efetiva no tratamento da RA perene.	Fototerapia endonasal é um tratamento efetivo e seguro na RA perene.	Prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado	Alto
Alyasin et al., 2016 ¹⁰	62	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Tratar RA com fototerapia pacientes não responsivos ao tratamento com anti-histamínicos ou naqueles que o trabalho contraindica o uso da droga, ou que não fazem uso de medicação.	Fototerapia endonasal foi um tratamento efetivo nos pacientes com RA. No entanto, ainda se recomenda estudo para fundamentação.	Prospectivo, randomizado e cego	Alto
Lee et al., 2013 ²⁶	42	LED 650 nm	Avaliar a segurança e eficácia de fototerapia com baixo nível de energia, em pacientes com RA perene.	Fototerapia é efetiva para o tratamento para RA perene e é uma opção terapêutica no manejo do tratamento, sem uso de esteroides, de doenças imunomediadas da mucosa nasal	Estudo clínico aberto	Alto
Albu e Baschir, 2013 ²⁰	77	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Comparar a eficácia da rinofototerapia e cloridrato de azelastina para o tratamento de RA sazonal.	Tanto a rinofototerapia quanto o cloridrato de azelastina são capazes de melhorar os TNSS, significativamente.	Prospectivo, randomizado	Médio
Yildirim; Apuhan e Kocoglu, 2013 ²⁷	31	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Avaliar o efeito de fototerapia endonasal na flora microbiana em paciente com RA.	Fototerapia endonasal não muda a flora microbiana aeróbica da mucosa nasal em pacientes com RA perene.	Prospectivo, auto comparado e cego.	Alto
Garaczi et al., 2011 ¹²		Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Comparar a eficácia entre fototerapia endonasal e cloridrato de fexofenadina, no tratamento de RA sazonal.	Fototerapia endonasal é mais efetiva que cloridrato de fexofenadina na redução de sintomas clínicos da RA sazonal.	Prospectivo, randomizado	Alto
Bremher e Schon, 2011 ²⁸	10	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310–600 nm	Correlacionar escores de sintomas clínicos com possíveis mudanças nas células de Langerhans da mucosa nasal induzidas por irradiação ultra violeta	O efeito da irradiação foi positivo, todavia, nenhum efeito foi observado nas células de Langerhans ou demais células do sistema imune da mucosa nasal	Estudo clínico aberto	Alto

Tabela 1 (Continued)

Autor/Ano	N	Tipo fototerapia	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo	Desenho do estudo	Risco viés
Cingi et al., 2010 ¹⁴	79	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310-600 nm	Investigar a eficácia do tratamento fototerápico em pacientes com RA por meio do TNSS.	Fototerapia pode ser uma modalidade eficaz no tratamento da RA, especialmente quando os medicamentos usados são contra- indicados e/ou têm eficácia insuficiente	Prospectivo, randomizado, cego, controlado por placebo	Médio
Csoma et al., 2006 ⁴	13	Laser PUVA 305-440 nm	Investigar a eficácia de luz PUVA endonasal no tratamento da RA e o seu efeito no teste cutâneo.	A fototerapia plus UV-A é também uma modalidade efetiva no tratamento da RA.	Estudo clínico aberto	Médio
Koreck et al., 2005 ²	49	Laser UV-A (25%), UV-B (5%), luz visível (70%), 310-600 nm	Avaliar se fototerapia usando uma combinação de UV-B, UV-A e luz visível, é efetiva no tratamento de RA.	Fototerapia é uma modalidade efetiva de tratamento da RA e doenças imunomediadas das mucosas.	Randomizado, duplo cego	Baixo
Csoma et al., 2004 ¹	15	Laser XeCL UV-B 308 nm	Investigar a eficácia clínica da irradiação UV-B na RA.	Sugere que o laser XeCL UV-B pode ser uma nova ferramenta terapêutica na RA.	Estudo clínico aberto	Alto

UV-A, Ultravioleta-A; UV-B, Ultravioleta-B; RA, Rinite Alérgica; TNSS, Escore total de sintomas nasais; PUVA, Ultravioleta-A plus; XeCL, Cloreto de Xenônio.

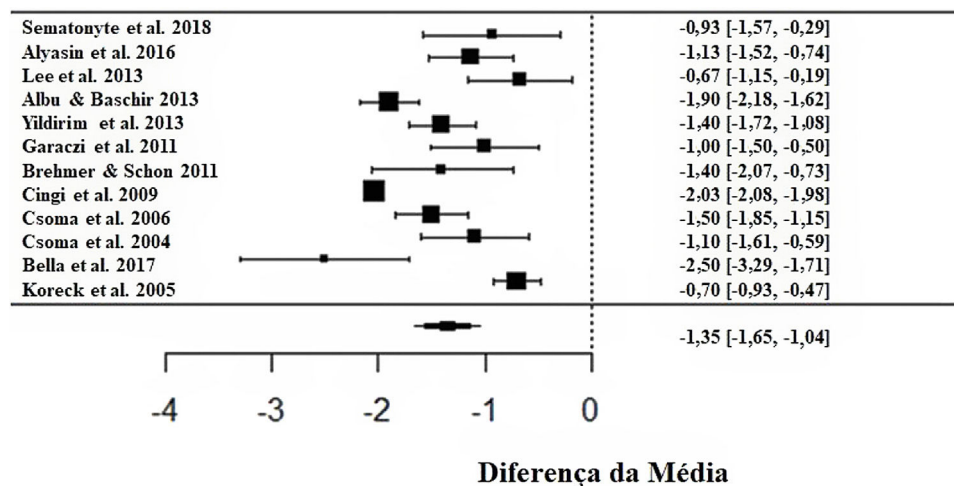


Figura 3 Gráfico floresta do sintoma nasal coriza avaliado em 12 estudos segundo a escala analógica autorreferida. O gráfico apresenta os valores do tamanho do efeito acumulado e para cada estudo com os respectivos intervalos de confiança. O tamanho do quadrado nas barras de efeito reflete o peso dos estudos.

significante, existiu uma alta heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 91,84\%$. A variância entre estudos foi verdadeira e significativa ($Q = 224,32$, $p < 0,0001$).

Na avaliação, os pacientes tratados com fototerapia em relação ao sintoma espirros apresentaram melhorias significativas na escala ($ES\theta = -1,24$; $z = -7,56$; $se = 0,1636$; $p < 0,0001$; $IC = -1,56$; $-0,92$) (fig. 4). Para esse sintoma também existiu uma alta heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 91,43\%$ e $Q = 217,4$; $p < 0,0001$).

A fototerapia também apresentou resultados consistentes e melhorias significantes para o prurido nasal. Contudo, com $ES\theta = -1,10$ ($z = -6,03$; $se = 0,1821$; $p < 0,0001$; $IC = -1,45$; $-0,74$) de melhorias segundo a escala autorreferida (fig. 5). Com heterogeneidade em $I^2 = 91,43\%$ a variação foi significativa entre os estudos ($Q = 164,95$; $p < 0,0001$).

Em relação ao sintoma obstrução nasal, os pacientes também apresentaram melhorias significativas, melhoraram 1.11 em relação ao início do tratamento ($z = -6,40$;

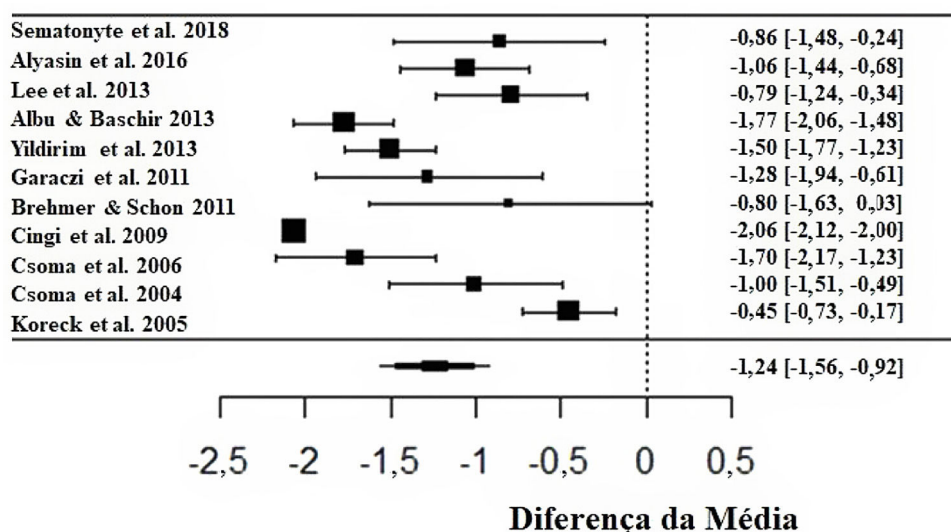


Figura 4 Gráfico floresta dos sintomas de espirros de 11 estudos analisados segundo a escala analógica autorreferida. O gráfico apresenta os valores do tamanho do efeito acumulado e para cada estudo com os respectivos intervalos de confiança. O tamanho do quadrado nas barras de efeito reflete o peso dos estudos.

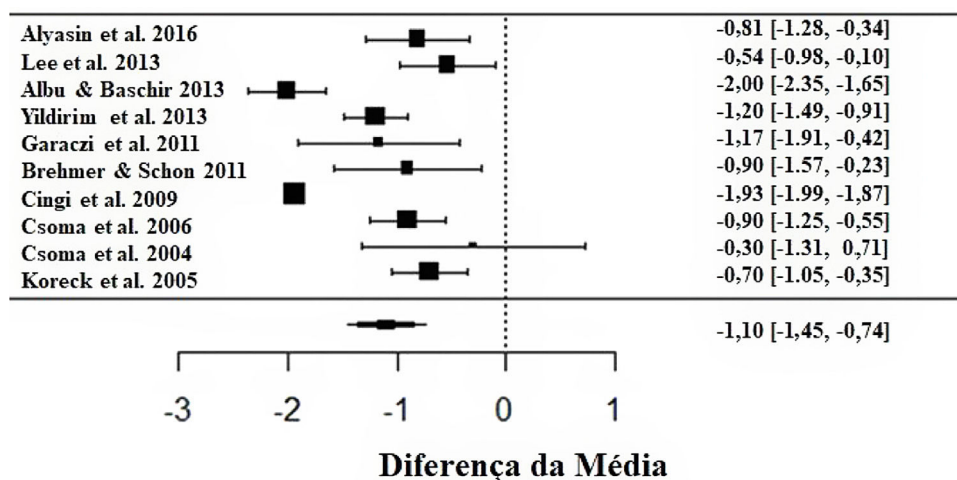


Figura 5 Gráfico floresta dos sintomas de prurido nasal de 10 estudos analisados segundo a escala analógica autorreferida. O gráfico apresenta os valores do tamanho do efeito acumulado e para cada estudo com os respectivos intervalos de confiança. O tamanho do quadrado nas barras de efeito reflete o peso dos estudos.

se = 0,1736; $p < 0,0001$; IC = -1,45; -0,77) (fig. 6). Assim como nos demais sintomas, existiu uma alta heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 91,88\%$; $Q = 226,52$ e $p < 0,0001$).

O método Rosenthal calcula o número médio de estudos necessários para reduzir a significância do tamanho do efeito obtido. Para todos os sintomas o N foi inferior a 1; assim, a metanálise não é robusta e apenas um estudo com $N > 5k + 10$ (k número de estudos incluídos na metanálise) poderia mudar a significância do tamanho do efeito observado para os sintomas de RA considerados. Para averiguar a possibilidade de viés de publicação foi feita a avaliação visual do gráfico de funil. A assimetria no gráfico indica viés de publicação (fig. 7).

Os valores de tamanho de efeito seguem uma distribuição normal para os sintomas de RA analisados (fig. 8). Em relação aos sintomas analisados houve uma alta heterogeneidade

entre os estudos com que foi demonstrado pela estatística I^2 , proposta por Higgins e Thompson (Coriza $I^2 = 91,84\%$, Espirros $I^2 = 91,43\%$, Prurido $I^2 = 91,43\%$, Obstrução Nasal $I^2 = 91,88\%$). Para tentar explicar a heterogeneidade encontrada foram feitas as análises de subgrupos quanto ao tipo de RA, tipo de estudo, pareamento nos estudos e cegamento nos estudos. Os sintomas da RA perene obtiveram melhorias mais expressivas do que a RA sazonal quando tratados com fototerapia para todos os sintomas considerados (tabela 2). O moderador tipo de RA explicou em geral mais de 50% da variação observada entre os estudos (R^2). Para todos os sintomas exceto coriza os estudos randomizados apresentaram maior diminuição nos sintomas de RA. A divisão em estudos randomizados e não randomizados explicou entre 43% e 49% da variação observada entre os estudos (tabela 2). Os estudos que eram pareados

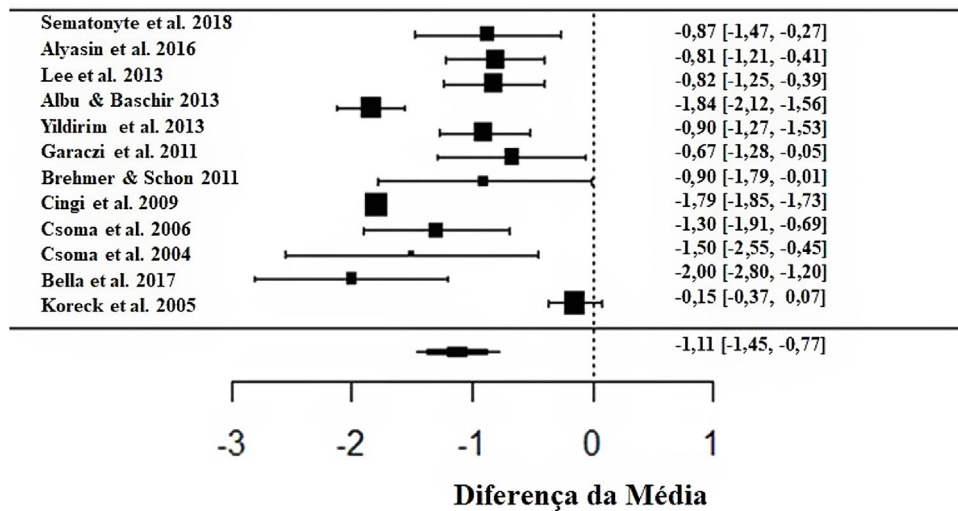


Figura 6 Gráfico floresta dos sintomas de obstrução nasal de 12 estudos analisados segundo a escala analógica autorreferida. O gráfico apresenta os valores do tamanho do efeito acumulado e para cada estudo com os respectivos intervalos de confiança. O tamanho do quadrado nas barras de efeito reflete o peso dos estudos.

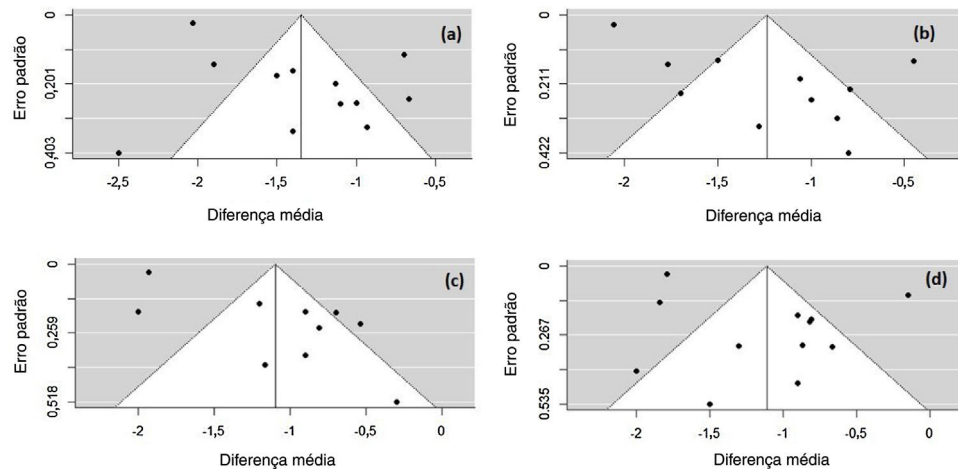


Figura 7 Gráfico de funil dos sintomas analisados (a) coriza, (b) espirro, (c) prurido nasal e (d) obstrução nasal.

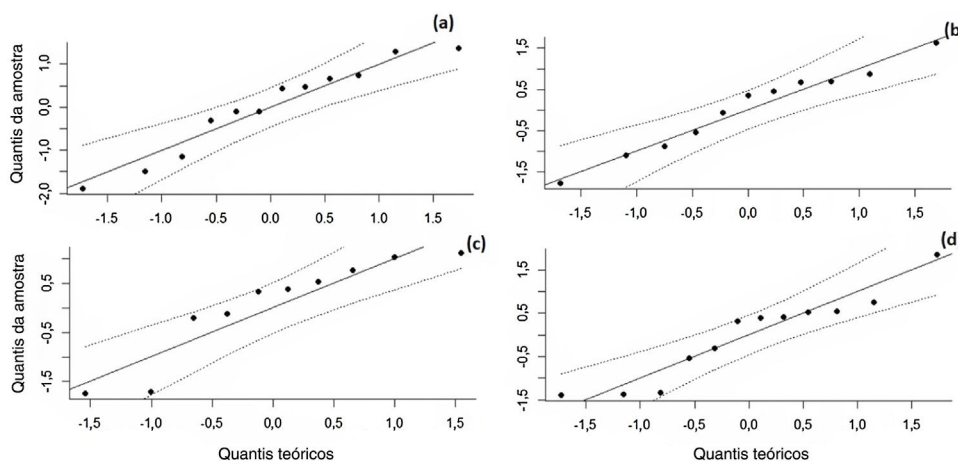


Figura 8 Q-Q Plot dos sintomas analisados (a) coriza, (b) espirro, (c) prurido nasal e (d) obstrução nasal.

Tabela 2 Valores da heterogeneidade (I^2), porcentagem de variação explicada pelos moderadores (R^2) e o tamanho do efeito para RA Perene e RA Sazonal; desenho de estudo; pareamento nos estudos e cegamento nos estudos; nos sintomas coriza, espirro, prurido e obstrução nasal, após a intervenção

	Coriza	Espirro	Prurido	Obstrução
Tipo de RA				
I^2 grupo	88,24%	88,99%	89,32%	88,30%
R^2	59,37%	61,74%	56,88%	61,99%
Q modelo	73,8457	54,9171	34,2273	40,33
Perene	-1,4947	-1,3587	-1,2595	-1,2614
Sazonal	-1,2474	-1,1598	-1,0105	-0,9955
Estudo randomizado				
I^2 grupo	90,70%	90,42%	87,20%	91,81%
R^2	48,99%	48,89%	45,62%	43,79%
Q modelo	76,1853	54,0509	44,9975	38,8202
Randomizado	-1,1773	-1,3399	-1,3584	-1,1907
Não randomizado	-1,5052	-1,1374	-0,8207	-1,0187
Estudo pareado				
I^2 grupo	75,90%	83,57%	49,59%	87,32%
R^2	63,93%	56,65%	94,00%	50,60%
Q modelo	158,186	80,4247	199,863	72,8902
Pareado	-1,0886	-1,0598	-0,8825	-0,9278
Não pareado	-1,8567	-1,6678	-1,8266	-1,3521
Estudo duplo cego				
I^2 grupo	90,69%	90,83%	90,54%	91,25%
R^2	55,48%	55,28%	50,09%	54,01%
Q modelo	71,7681	52,0908	33,0588	37,8885
Duplo cego	-1,2352	-1,2846	-1,1861	-1,0836
Não duplo cego	-1,4929	-1,2002	-1,0195	-1,1356

Valores com $p < 0,001$ estão em negrito.

também apresentaram tamanho de efeito diferentes dos não pareados, a explicação da variação observada entre os estudos chegou a 94% no caso de prurido nasal. Estudos não pareados apresentaram valores maiores de melhorias nos sintomas de RA, exceto para o prurido nasal. Estudos não duplos cegos apresentaram valores melhores na diminuição dos sintomas, exceto para o prurido nasal. Os valores de explicação (R^2) da variação entre os estudos para os moderadores duplo cego e não duplo cego foi entre 50% e 55% (tabela 2).

Os estudos avaliados foram feitos na Europa (Alemanha: um artigo; Hungria: 5 artigos; Lituânia: um artigo; Romênia: um artigo), Oriente Médio (Irã: um artigo; Turquia: 2 artigos; Israel: um artigo) e Ásia (Coreia do Sul: um artigo). Foi observado que a região geográfica, o clima e a temperatura desses locais não interferiram na resposta ao tratamento, quando avaliadas por metarregressão. Em relação à metarregressão, apenas o sintoma nasal coriza (tabela 3) foi influenciado pelo tempo de tratamento (dias $\times$ semanas = Tempo). Portanto, no sintoma coriza foi observado que o fator moderador tempo de tratamento obteve resultados significativos, ou seja, explicou parte da variação entre os tamanhos de efeito observados. A metarregressão para coriza considerando os moderadores tempo, semanas, dose inicial e final explicou 25,89% (R^2) da heterogeneidade, que passou de 91,84% para 86,90%.

Discussão

As propriedades terapêuticas dos lasers e a suas ações de natureza analgésica, anti-inflamatória e cicatrizante foram estudadas desde a sua descoberta (1960). Seu uso na dermatologia já está bem estabelecido e o uso da fototerapia no tratamento da RA foi baseado nesses princípios.^{2,4,10} Estudos prévios demonstraram que a apoptose de linfócitos T em doenças de pele reduz o número e a função das células dendríticas e aumenta as citocinas imunomoduladoras,²⁶ fatos observados em outras terapias já estabelecidas para RA, tais como glicocorticoides tópicos ou imunoterapia.²⁰

Nos últimos anos, fontes de luz não coerentes, como o LED e lâmpadas de banda larga, tornaram-se comuns nos tratamentos com fototerapia. As vantagens dos LEDs incluem as considerações de segurança do laser, facilidade de uso doméstico, capacidade de irradiar uma grande área de tecido de uma só vez, possibilidade de dispositivos vestíveis e custo muito mais baixo por mW.^{18,19}

Em nossa análise, observamos que apesar de os estudos apresentarem uma diversidade de protocolos (comprimento dos espectros luminosos, tempo de terapia por sessão, dosimetria em joules, tempo de tratamento por semana e número de semanas de intervenção), de grupo amostral e climáticas, a fototerapia mostrou-se um tratamento capaz de promover melhorias significativas nos principais sintomas da RA, como foi demonstrado nas análises de subgrupos.

Tabela 3 Escores da análise de metarregressão para o sintoma coriza em portadores de RA. Considerando os moderadores Tempo (dias vezes semanas), Semanas (número de semanas), dose inicial e dose final de exposição

Parâmetro	Estimativa	SE	z val	IC _{min}	IC _{max}	p val
Intercepto	-0,4 141	0,6795	-0,6094	-1,7459	0,9178	0,4554
Tempo	0,0313	0,0147	2,1255	0,0024	0,0601	0,0335
Semanas	-0,4498	0,2576	1,7459	-0,9547	0,055 1	0,0808
Dose inicial	-0,1189	0,6909	-0,1720	-1,4731	1,2353	0,8634
Dose final	-0,0177	0,5395	-0,0328	-1,0751	1,0397	0,9738

Valores com $p < 0,001$ estão em negrito.

Estudos prévios a esta metanálise pesquisaram os efeitos da fototerapia como tratamento para RA. No primeiro, foi feita uma revisão de literatura e no segundo uma revisão de literatura com metanálise até julho de 2014.^{5,15} Devido à ausência de metanálise conduzida com metodologia robusta, nosso estudo buscou maior padronização no relato dos dados apresentados, com avaliação do risco de viés a partir das ferramentas da Cochrane e análise de artigos com bons desenhos metodológicos, embora não tenha sido possível o uso apenas de artigos randomizados. Tentamos, desse modo, reunir a melhor evidência em relação ao uso de fototerapia para o tratamento de RA.

Constatamos que o número de estudos é pequeno e por isso a metanálise ainda é pouco robusta. Contudo, os tamanhos de efeito apresentaram uma distribuição normal e os resultados indicaram que, apesar do efeito significativo, ocorreu uma alta heterogeneidade entre estudos analisados. Os possíveis fatores levantados foram o emprego de espectros de luz com diferentes frequências (variaram do ultravioleta ao vermelho e infravermelho), diferentes fontes luminosas, tempo de tratamento e protocolos próprios para cada aparelho de fototerapia. Tais fatores foram avaliados pela metarregressão e não foram considerados como causa da heterogeneidade observada nos estudos.

Outras causas podem influenciar a heterogeneidade, como fatores clínicos (perfil dos pacientes, tipo de intervenção, definição do desfecho) e fatores metodológicos (como variação entre os desenhos de estudos).²⁹ Parte da heterogeneidade, no tamanho dos efeitos, foi explicado pelo tipo de rinite (perene ou sazonal), tipo do estudo (ECR – ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos não randomizados), pareamento nos estudos (estudos pareados e não pareados) e cegamento na pesquisa (duplo cego e não duplo cego). As diferenças metodológicas foram avaliadas na análise de subgrupos e foram responsáveis por parte da diminuição da heterogeneidade e confirmaram que a fototerapia apresenta efeito no tratamento para RA.

Nos sintomas analisados, a eficácia sintomatológica da fototerapia na RA perene mostrou melhor resposta quando comparada com o tratamento para RA sazonal. Em contrapartida, Cho et al.⁵ identificaram em sua amostra que os efeitos da fototerapia nos sintomas da RA foram mais evidentes nos pacientes com RA sazonal. Como observado, em nosso estudo, uma melhor eficácia na rinite alérgica perene nos parece fazer mais sentido devido às alterações inflamatórias que esse tipo de rinite ocasiona nas conchas nasais, pode assim a fototerapia proporcionar de forma mais efetiva uma remodelação inflamatória da mucosa nasal como também ocorre com uso prolongado dos corticosteroides

tópicos. Assim a fototerapia poderia ser uma boa alternativa aos pacientes que muitas vezes necessitam de uso prolongado de medicações para o controle de RA.

Em relação ao protocolo de tratamento, no que se refere ao tempo de terapia e ao acompanhamento dos sintomas pós-tratamento, encontramos falhas, uma vez que todos os estudos foram concluídos após o curso da terapia, o que tornam desconhecidos os efeitos colaterais do tratamento endonasal regular a longo tempo. Dessa forma, as mudanças estruturais e bioquímicas supostamente induzidas pelo procedimento, e que reduziram a inflamação no tecido circundante, poderiam retornar à condição original posteriormente ao tratamento com fototerapia, como ocorre após o uso de medicação e imunoterapia, e o retorno dos sintomas. Todavia, devido à falta referências em médio e longo prazos dos efeitos da fototerapia endonasal, não há como fazer tal afirmação. Como efeito adverso durante a terapia foi observada a diminuição da umidade da mucosa nasal em alguns estudos.⁸

Estudos com amostra de populações maiores e em climas diferentes são necessários para melhor avaliação. Também há a necessidade de estudos com desenho metodológico mais adequado, com amostra e acompanhamento dos efeitos da terapia por tempo prolongado. Acreditamos após esta revisão sistemática que a falta de estudos robustos em relação à fototerapia e à existência de tantas outras alternativas de tratamento medicamentosos para a RA levou a um descrédito muito precoce em relação a essa opção terapêutica, sem que se entendessem mais a fundo suas vantagens e desvantagens. Vale ainda a reflexão sobre a possibilidade de resultados positivos com essa terapêutica que poderia ir contra interesses de grandes empresas farmacêuticas que estão sempre investindo em pesquisas para comprovação da eficácia de suas drogas.

Como limitações deste estudo podemos apontar: o pequeno número de artigos com ensaios clínicos randomizados para avaliação e risco de viés aumentado na maioria dos estudos. Com relação à qualidade dos ensaios clínicos, existe uma grande diversidade de desenhos metodológicos, poucos locais onde são feitas pesquisas nesta área e o número nas amostras é reduzido, o que dificulta a obtenção de estudos de intervenção clínica randomizados com procedimentos adequados de alocação e cegamento.

Conclusão

Considerando-se o tamanho do efeito e a significância estatística alcançada em nosso estudo, a rinofototerapia

demonstrou-se um tratamento eficaz para a redução dos escores dos sintomas nasais desencadeados pela RA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Dra. Joelma Abadia Marciano de Paula e a doutoranda Débborah Gonçalves Bezerra pelo auxílio na construção da estratégia de pesquisa e à professora Euzébia Oliveira Noletto pelo auxílio nas traduções dos estudos.

Referência

1. Csoma Z, Ignacz F, Bor Z, Szabo G, Bodai L, Dobozy A, et al. Intranasal irradiation with the xenon chloride ultraviolet B laser improves allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B*. 2004;75:137–44.
2. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, et al. Rhinophototherapy: A new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:541–7.
3. Yang Q, Wang F, Li B, Wu W, Xie D, He L, et al. The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85:371–8.
4. Csoma Z, Koreck A, Ignacz F, Bor Z, Szabo G, Bodai L, et al. PUVA treatment of the nasal cavity improves the clinical symptoms of allergic rhinitis and inhibits the immediate-type hypersensitivity reaction in the skin. *J Photochem Photobiol B*. 2006;83:21–6.
5. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Efficacy of endonasal phototherapy for relieving the symptoms of allergic rhinitis: Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:283–91.
6. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950–8.
7. Kiricsi Á, Tiszlavicz L, Rázga Z, Krasznai M, Vóna I, Hirschberg A, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. *J Photochem Photobiol B*. 2017;176:118–23.
8. Koreck A, Szechenyi A, Morocz M, Cimpean A, Bella Z, Garaczi E, et al. Effects of intranasal phototherapy on nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B*. 2007;89:163–9.
9. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschner F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84:3–14.
10. Alyasin S, Nabavizadeh SH, Houshmand H, Esmaeilzadeh H, Jelodar S, Amin R. Short time efficiency of rhinophototherapy in management of patients with allergic rhinitis resistant to medical therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15:317–27.
11. Moustafa Y, Kassab AN, el Sharnoubi J, Yehia H. Comparative study in the management of allergic rhinitis in children using LED phototherapy and laser acupuncture. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:658–65.
12. Garaczi E, Boros-Gyevi M, Bella Z, Csoma Z, Kemény L, Koreck A. Intranasal phototherapy is more effective than fexofenadine hydrochloride in the treatment of seasonal allergic rhinitis: Results of a pilot study. *Photochem Photobiol*. 2011;87:474–7.
13. Bella Z, Kiricsi Á, Viharosné ÉDR, Dallos A, Perényi Á, Kiss M, et al. Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:1543–50.
14. Cingi C, Cakli H, Yaz A, Songu M, Bal C. Phototherapy for allergic rhinitis: A prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:209–13.
15. Leong SC. Rhinophototherapy: Gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis? *Rhinology*. 2011;49:499–506.
16. Munonyara M, Mohammed A, Kamani T. An Evidence Based Review on the Current Medical Management of Allergic Rhinitis. *J Allergy Ther*. 2012;1.
17. Yurttas V, Şerefican M, Erkoçoğlu M, Terzi EH, Kükner A, Oral M. Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model. *J Photochem Photobiol B*. 2015;149:289–91.
18. Pinheiro ALB, Almeida PFde, Soares LGP. Fundamental principles of lasers and their applications. In: Resende RR, editor. *Biotecnologia Aplicada à Agro&Indústria-vol 4*. São Paulo, SP: Blucher;; 2017. p. 815–94.
19. Karu TI. Mitochondrial signaling in Mamalian Cells Activated by Red and Near-IR radiation. *Photochem Photobiol [Internet]*. 2008;84:1091–9.
20. Albu S, Baschir S. Intranasal phototherapy versus azelastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40:447–51.
21. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor. *J Stat Softw*. 2010;36:1–48.
22. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. West Sussex UK: John Wiley;; 2009.
23. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Meta-analysis: a practical guide. *Rev HCPA*. 2010;30:436–47.
24. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychol Bull*. 1979;86:638–41.
25. Semantonyte J, Bajourienel, Sitkauskienė B. Effect of intranasal phototherapy on quality-of-life of patients with allergic rhinitis. In: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 26–30 May 2018, Munich, Germany. *Clin Transl Allergy*. 2018;73 Suppl 105:3–859.
26. Lee HM, Park MS, Park IH, Lee SH, Lee SK, Kim KS, et al. A comparative pilot study of symptom improvement before and after phototherapy in Korean patients with perennial allergic rhinitis. *Photochem Photobiol*. 2013;89:751–7.
27. Yildirim YS, Apuhan T, Koçoğlu E. Effects of intranasal phototherapy on nasal microbial flora in patients with allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013;12:281–6.
28. Brehmer D, Schön MP. Endonasal phototherapy significantly alleviates symptoms of allergic rhinitis, but has a limited impact on the nasal mucosal immune cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:393–9.
29. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315:629–34.