

Capítulo 7

ONICOMICOSE

ANNA LUIZA ROSA DE SOUZA¹
FERNANDA DIAS MOREIRA DE SOUZA¹
LUCIANA FERREIRA SOARES¹
HUGO MONTEIRO FAVER²

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

2. Departamento de Dermatologia Tropical, Hospital Central do Exército - Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras-Chave: Onicomicose; Antifúngicos; Dermatofitomas.



DOI: 10.59290/978-65-6029-145-4.7

INTRODUÇÃO

A onicomicose é uma infecção fúngica crônica da unha que resulta em descoloração, onicólise e espessamento da lâmina ungueal. A infecção ocorre mais comumente nas unhas dos pés e pode envolver qualquer componente da unidade ungueal, incluindo o leito ungueal, a matriz ungueal e a lâmina ungueal.

Esforços têm sido feitos para estabelecer uma classificação clínica da onicomicose. As seguintes formas de onicomicose são reconhecidas pela classificação atual: subungueal distal e lateral, branca superficial, endônix, subungueal proximal e totalmente distrófica. Estes refletem os padrões reconhecidos de invasão ungueal.

A onicomicose subungueal lateral distal (OSLD) é o subtipo mais frequente de onicomicose e ocorre quando a invasão fúngica origina ceratose subungueal, onicólise e descoloração (cromoníquia) branco-amarelada das unhas. No entanto, outras alterações de cor, como preto, laranja e marrom, foram relatadas. Além disso, os dermatofitos, que se apresentam como estrias ou manchas longitudinais brancas, amarelas, laranja ou marrons, também podem ser vistos como complicações da infecção por dermatófitos e representam mecanismos de defesa dos fungos a fim de se defenderem da ação de agentes externos.

A onicomicose superficial (OS)^{6,8} ocorre devido à invasão fúngica da superfície superior da lâmina ungueal e geralmente afeta as unhas dos pés. Clinicamente, é caracterizada por manchas superficiais brancas ou pretas ou estrias transversais que podem ser raspadas. Os agentes etiológicos mais comuns são *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. Muitas vezes está associada à *Tinea pedis* interdigital.

A onicomicose subungueal proximal (OSP) é o resultado da invasão da lâmina ungueal

interna por fungos que penetram na prega ungueal proximal, predominantemente por *T. rubrum*. Outros organismos implicados incluem *Candida*, *Aspergillus* e *Fusarium*.

Importante ressaltar que a onicomicose é um quadro de difícil tratamento e está associada a altas taxas de recorrência e falha do tratamento. Dadas as taxas limitadas de cura com antifúngicos tópicos, os antifúngicos orais podem ser necessários em diversos pacientes.

Os tratamentos orais são de longa duração, o que representa risco de efeitos adversos e interações medicamentosas em que a taxa de recaída pode chegar a 25% e as taxas de recorrência podem variar de 6,5% a 53%.

Em geral, terbinafina e itraconazol são as terapias orais mais utilizadas, mas o fluconazol também tem suas indicações^{2,4,6}. No entanto, as taxas de cura completa (eliminação micológica e unhas visualmente claras) são limitadas e podem variar de 35% a 55% para terbinafina, 14 a 43% para itraconazol e 21–48% para fluconazol.

Neste capítulo, o objetivo é revisar as alternativas de tratamento e atualização de novos medicamentos, que podem ter resultados promissores na onicomicose. Foi realizado um estudo com coleta de dados amparado em fontes primárias, por meio de levantamento bibliográfico por ocasião de uma revisão da literatura.

Na elaboração deste capítulo procedeu-se com um levantamento dos artigos na literatura indexada no portal de periódicos *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e na base de dados *Medical Literature Analyses and Retrievalsystem on-line* (MEDLINE) e Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados, para busca de artigos, os seguintes descritores e suas combinações na língua portuguesa: Onicomi-

cose; Doença; Tratamento; Atualização; Medicamentos.

EPIDEMIOLOGIA

A onicomicose afeta pacientes de todas as idades. No entanto, vários estudos estabeleceram maior prevalência nos idosos. Outros fatores de risco incluem diabetes, *tinea pedis*, má circulação, imunossupressão, psoríase, síndrome de Down, calçados oclusivos e obesidade. A prevalência mundial de onicomicose é estimada em 10% e é responsável por até 50% das doenças ungueais.

Os dermatófitos são os principais causadores da onicomicose, sendo as espécies *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* responsáveis por 60-70% das infecções. As leveduras são responsáveis por aproximadamente 20% da onicomicose e os não dermatófitos respondem pelos 10% restantes. Estudos demonstraram que infecções mistas, não dermatófitas e leveduras são mais prevalentes do que se pensava anteriormente, especialmente em climas mais quentes.

Recentemente, há relatos preocupantes de resistência à terbinafina em micoses superficiais no Brasil e em diferentes países da Europa e Ásia, e novos agentes podem desempenhar um papel importante para alcançar a cura.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da onicomicose depende do subtipo clínico. Na onicomicose subungueal lateral distal, a forma mais comum de onicomicose, o fungo se espalha a partir da pele plantar e invade o leito ungueal através do hiponíquio. Como em muitas áreas da medicina, a terminologia clínica utilizada para descrever infecções dermatofíticas evoluiu antes do conhecimento preciso sobre a causa ou a fisiopatologia. *Tinea* (“um verme roedor”) ou “mi-

cose”, um termo derivado do aparecimento das lesões cutâneas características desta dermatofitose comum, afeta o couro cabeludo (*tinea capitis*), pele glabra (*tinea corporis*), virilha (*tinea cruris*), unha (*tinea unguium*), pés (*tinea pedis*), barba (*tinea barbae*) e mão (*tinea manuum*).

Outras dermatofitoses são nomeadas pela sua aparência, como *tinea favosa* (*favus*, ou em forma de favo de mel devido a *T. schoenleinii*) ou *tinea imbricata* (“composta por partes sobrepostas”; micose devido a *T. concentricum*).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes geralmente apresentam descoloração branco-amarelada das unhas (ou cromoníquia branco-amarelada), ceratose subungueal, onicólise e detritos subungueais. As unhas dos pés são as mais frequentemente afetadas, predominantemente a unha grande, com raro envolvimento das unhas menores. A infecção *Tinea pedis* concomitante ou hiperidrose plantar são geralmente encontradas.

Clinicamente, apresenta-se como uma mancha branca na lâmina ungueal proximal, começando na prega ungueal proximal ou múltiplas faixas brancas transversais. A lâmina ungueal superficial é normal. Quando a paroníquia está associada, espécies ou fungos de *Candida* são comumente implicados. Este subtipo de onicomicose também é comum entre indivíduos imunossuprimidos.

A onicomicose endônix (OE) é consequência da invasão direta da lâmina ungueal distal. Apresenta-se como uma unha lamelar dividida com manchas leitosas. Os principais agentes etiológicos são *T. soudanense* e *T. violaceum*. A onicomicose de padrão misto (OPM) ocorre quando mais de um padrão de infecção fúngica da placa ungueal é encontrado na mesma unha. A combinação mais comum é OSLD com OS ou OSP com OS. Uma ampla gama de agentes etiológicos pode estar implicada. A onicomi-

cose distrófica total (ODT) é o estágio final da onicomicose crônica, principalmente OSLD ou OSP. Clinicamente, é caracterizado por desintegração da lâmina ungueal e espessamento do leito ungueal com detritos. Os agentes mais comuns são os dermatófitos (*T. rubrum*), bem como alguns fungos filamentosos.

Destaca-se a ocorrência da onicomicose secundária como cenário clínico em que a invasão fúngica ocorre secundária a uma condição ungueal não infecciosa, como trauma, psoríase, líquen plano, etc. As características clínicas da condição ungueal subjacente estão associadas a ceratose subungueal, descoloração ungueal (cromoníquia), onicólise, manchas e estrias. Este subtipo é uma apresentação comum e o diagnóstico pode ser desafiador.

DIAGNÓSTICO

Sinais clínicos de espessamento ungueal, descoloração amarela, branca ou marrom das unhas, onicólise, detritos subungueais e envolvimento ungueal múltiplo devem levar à hipótese de onicomicose. Os achados dermatoscópicos na onicomicose incluem bordas proximais irregulares com pontas, estrias longitudinais, aparência arruinada e cristas longitudinais ao longo do leito ungueal. A dermatoscopia também pode ser usada para avaliar traumas ou outros distúrbios ungueais, como psoríase ungueal, verrugas subungueais e líquen plano.

O diagnóstico por características clínicas nem sempre é confiável e o isolamento laboratorial de fungos continua a ser o padrão-ouro para o diagnóstico. Um teste sensível para onicomicose inclui cortes de unhas enviados para histopatologia com técnicas de coloração para fungos como o ácido periódico de Schiff (PAS).

De forma mais acessível, a preparação de hidróxido de potássio (KOH) de raspagens de unhas e de conteúdo subungueal também pode ser realizada para visualizar hifas. A reação em

cadeia da polimerase (PCR) é um excelente método diagnóstico com alta sensibilidade, mas falsos positivos são comuns. Dado que o número de onicomicoses mistas e infecções não dermatófitas está se tornando mais prevalente, o diagnóstico molecular pode auxiliar na seleção do tratamento antifúngico apropriado.

A apresentação da onicomicose também pode ajudar a determinar áreas das unhas necessárias para a coleta da amostra. O corte das unhas deve ter pelo menos 4 mm para maximizar a precisão do diagnóstico. Para OSLD, as amostras devem ser retiradas do leito ungueal na área proximal de envolvimento, onde a concentração de hifas será maior. Na onicomicose superficial branca, uma amostra deve ser coletada raspando a face superficial da unha com bisturi nº 15. No OSP, a haste proximal pode ser obtida com um *punch* de 3 mm da lâmina ungueal proximal.

TRATAMENTO

Estudos de onicomicose frequentemente relatam taxas de cura micológica, cura clínica e cura completa. A cura micológica é alcançada quando a cultura e a microscopia direta são negativas após o tratamento. A cura clínica é definida como a aparência normal da unha afetada e a cura completa se trata da associação da cura micológica com a cura clínica.

O objetivo do tratamento é a cura completa; no entanto, os pacientes geralmente apresentam anomalias nas unhas antes do desenvolvimento das infecções fúngicas e não atingirão unhas totalmente normais após o tratamento. Nesta revisão, considera-se, principalmente, as taxas de cura completa.

Ao abordar o tratamento da onicomicose, as três principais estratégias farmacológicas incluem tratamento oral, tratamento tópico ou terapia combinada. O tratamento tópico da onicomicose é complicado por vários fatores, inclu-

indo acesso limitado ao leito ungueal e propriedades farmacológicas complexas necessárias para permitir a penetração da lâmina ungueal. Pacientes que apresentam espessamento da lâmina ungueal e onicólise contribuem particularmente para a natureza subótima do transporte tópico de medicamentos.

Os vernizes para unhas representam uma propriedade farmacológica única que permite níveis mais elevados de difusão através da lâmina ungueal à medida que a concentração do medicamento aumenta, enquanto o solvente evapora. Os principais produtos de verniz para unhas, ciclopirox 8%, amorolfina 5% e efinaconazol 10%, relataram taxas de cura completa de 5,5–8,5%, 15,2–17,8% e 15,2–25,6%, respectivamente.

Apesar das taxas de cura mais baixas, a monoterapia tópica é recomendada na onicomicose restrita a um dedo e que acomete menos que 50% do aparelho ungueal, bem como na OSB. Dados recentes, no entanto, mostram que o efinaconazol pode ser muito eficaz no tratamento de onicomicose complicada por dermatofitomas e pontas longitudinais.

Os agentes antifúngicos orais disponíveis para o tratamento da onicomicose dos dedos dos pés e das unhas incluem terbinafina, itraconazol e fluconazol. A monoterapia com terbinafina com dosagem contínua de 250 mg continua sendo a recomendação atual de tratamento de primeira linha. A dosagem pulsada de terbinafina, itraconazol e terapia com fluconazol são tratamentos de segunda linha úteis quando há contraindicações ao uso de terbinafina.

Existem várias opções de tratamento via oral para onicomicose e a terbinafina oral é o tratamento de primeira linha aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência de Vigilância Sanitária, ANVISA, para onicomicose. A duração do tratamento com terbinafina é normalmente de no mínimo

seis semanas e doze semanas para onicomicose das unhas das mãos e dos pés, respectivamente. As taxas de cura completa da terbinafina variam entre 35% e 78% em pacientes com onicomicose. A sensibilidade à terbinafina não é bem estudada na onicomicose envolvendo fungos não dermatófitos.

Os regimes de dosagem de pulso de terbinafina podem variar em dose, duração e frequência. Um regime comum consiste em dois regimes de pulso de terbinafina 250 mg por dia durante quatro semanas, seguidos de quatro semanas de descanso. Outros regimes de pulso para terbinafina oral incluem 500 mg por dia durante uma semana, seguido de três semanas sem tratamento, repetido todos os meses durante três meses.

O itraconazol é aprovado pela FDA e pela ANVISA para o tratamento de onicomicose e é eficaz contra dermatófitos, leveduras e fungos não dermatófitos. As opções de dosagem incluem um regime de tratamento contínuo de 200 mg por dia durante três meses ou um regime de tratamento de quatro pulsos de 400 mg por dia durante uma semana, seguido por uma pausa de três semanas no tratamento medicamentoso. A taxa de cura completa com tratamento com itraconazol varia entre 14–43%.

No que diz respeito à resistência antifúngica é uma variável que também deve ser considerada na escolha das opções de tratamento. À medida que as infecções dermatofíticas se tornam crônicas, a eficácia dos antifúngicos orais também pode mudar. Em um ensaio clínico recente, antifúngicos comumente prescritos, incluindo terbinafina, itraconazol e fluconazol, foram testados contra *tinea corporis*, *cruris* e *faciei* recidivantes e crônicas. Após quatro semanas de tratamento, todos os medicamentos demonstraram uma taxa de cura em torno de 8% ou menos. Após oito semanas de tratamento, as taxas de cura com terbinafina, itraconazol e

fluconazol foram relatadas como 28%, 66% e 42%, respectivamente.

Novos antifúngicos orais apresentam resultados promissores no tratamento da onicomicose. Muitos destes, como o posaconazol, oteseconazol e voriconazol, são tratamentos à base de azóis. No entanto, estes medicamentos não são aprovados pelo ANVISA para o tratamento da onicomicose e alguns não estão disponíveis no Brasil.

As terapias orais para o tratamento da onicomicose podem ser potencializadas com o uso de tratamentos auxiliares, como lasers, terapia fotodinâmica (TFD) ou corte/desbridamento ungueal. A terapia combinada antifúngica também demonstrou eficácia no avanço do tratamento.

Como opção de tratamento adicional, o desbridamento ungueal pode ser utilizado em combinação com antifúngicos orais. Os pacientes submetidos ao desbridamento ungueal agressivo com terapia oral com terbinafina demonstraram taxas de cura clínica mais altas (59,8% vs. 51,4%) e taxas de cura completa do que os pacientes que receberam terapia isolada com terbinafina. Os dados publicados sobre este regime de tratamento, no entanto, são relativamente limitados.

Foi demonstrado que a terapia combinada de antifúngicos melhora a resposta ao tratamen-

to em comparação com a monoterapia. Além de melhorar a eficácia, a terapia combinada também pode ajudar a combater a resistência antifúngica, que está sendo encontrada com frequência cada vez maior. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a terapia combinada de antifúngicos orais.

A onicomicose é uma doença comum das unhas e tratamento oral é indicado em casos moderados a graves, envolvimento de múltiplos dígitos e/ou falha de terapias tópicas. Embora estejam disponíveis várias terapias antifúngicas orais, estão a surgir isolados resistentes à terbinafina que podem ter um impacto significativo no tratamento futuro.

As definições das medidas de resultados do tratamento na onicomicose variam amplamente. Como tal, é muito difícil, se não impossível, comparar dados entre estudos. Espera-se que as definições de cura clínica precisem ser unificadas e consistentemente seguidas em todos os estudos futuros.

São necessários novos medicamentos para combater este desafio e vários estudos demonstraram dados preliminares promissores com novas terapias antifúngicas. Estudos adicionais são necessários para avaliar e analisar perfis de segurança, dosagens e estabelecer diretrizes para esses novos medicamentos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, R. et al. Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*, v. 30, n. 2, p. 100949, 2020 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

SOARES, Gabriela Manea et al. Onicomicose simulando melanoma acral ungueal: relato de caso. *Diagnóstico e Tratamento*, v. 25, n. 2, p. 56-58, 2020 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

JÚNIOR, Eugenio Fuentes Pérez et al. Laserterapia e tratamento medicamentoso tópico na onicomicose em pessoas com diabetes: série de casos. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 13, p. e31-e31, 2023 doi.org/10.5935/2238-3182.20140055.

GUPTA, Aditya K. et al. A paradigm shift in the treatment and management of onychomycosis. *Skin Appendage Disorders*, v. 7, n. 5, p. 351-358, 2021.

STEWART, Claire R. et al. Effect of onychomycosis and treatment on patient- reported quality-of-life outcomes: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 85, n. 5, p. 1227-1239, 2021 doi.org/10.5935/2238-3182.20144654.

RICARDO, Jose W.; LIPNER, Shari R. Safety of current therapies for onychomycosis. *Expert opinion on drug safety*, v. 19, n. 11, p. 1395-1408, 2020.

FALOTICO, Julianne M.; LIPNER, Shari R. Updated perspectives on the diagnosis and management of onychomycosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, p. 1933-1957, 2022.

DE SOUZA COSTA, Polyana et al. Relevant insights into onychomycosis' pathogenesis related to the effectiveness topical treatment. *Microbial Pathogenesis*, v. 169, p. 105640, 2022.

SHIMOYAMA, Harunari et al. Treatment outcome with fosravuconazole for onychomycosis. *Mycopathologia*, v. 186, p. 259-267, 2021.

ALQAHTANI, Ali et al. The unique carboxymethyl fenugreek gum gel loaded itraconazole self-emulsifying nanovesicles for topical onychomycosis treatment. *Polymers*, v. 14, n. 2, p. 325, 2022 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

BOZOĞLAN, Bahar Kancı; DUMAN, Osman; TUNÇ, Sibel. Smart antifungal thermosensitive chitosan/carboxymethylcellulose/scleroglucan/montmorillonite nanocomposite hydrogels for onychomycosis treatment. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 610, p. 125600, 2021.

DA SILVA, Esdras Lima; CORDEIRO, Cleyton Pinheiro; TREVISAN, Marcio. A onicomicose e a importância da atenção farmacêutica no tratamento da patologia Onychomycosis and the importance of pharmaceutical care in the treatment of pathology. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 10, p. 96362- 96373, 2021.

GUPTA, A. K. et al. Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 34, n. 9, p. 1972-1990, 2020 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

PINHEIRO, Ticiane da Rosa et al. Aplicação de porfirinas tetra-catiônicas para fotoinativação de *Candida albicans* no tratamento de onicomicose. 2023. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria.

DA SILVA, Esdras Lima; CORDEIRO, Cleyton Pinheiro; TREVISAN, Marcio. A onicomicose e a importância da atenção farmacêutica no tratamento da patologia Onychomycosis and the importance of pharmaceutical care in the treatment of pathology. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 10, p. 96362- 96373, 2021 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

SGROI, Marisa; FRANÇA, Eliene. O uso do ácido tricloroacético para avulsão química de unhas com onicomicose. Relato de caso. *REVISTA IBERO- AMERICANA DE PODOLOGIA*, v. 2, n. 3, p. 270-283, 2020 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

EHRENSBERGER, M. et al. A clinical study for the treatment of onychomycosis patients using a novel ROS producing onychomycosis treatment when compared against 5% amorolfine topical lacquer to reduce the visible size of infected toenails. *Journal of Medical Mycology*, v. 32, n. 3, p. 101256, 2022 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

ALBUCKER, Samantha Jo et al. Risk Factors and Treatment Trends for Onychomycosis: A Case–Control Study of Onychomycosis Patients in the All of Us Research Program. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 7, p. 712, 2023 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.

ELSAYED, Nermeen Sabry Ibrahim; IBRAHIM, Alshimaa Mohamed. Treatment Options of Onychomycosis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, v. 90, n. 1, p. 1760-1763, 2023 doi.org/10.5935/2238-3182.20140025.