

Manual de conduta nas onicomicoses Diagnóstico e tratamento

Sociedade Brasileira de Dermatologia | Departamento de Cabelos
e Unhas

Elaboração: Ligia Rangel B. Ruiz
Nilton Di Chiacchio

1. Introdução:

Onicomicose é uma das dermatoses mais freqüentes, com uma prevalência variando de 7 a 10 %^{1,2}, sendo responsável por 15 a 40 % das alterações ungueais. O diagnóstico de certeza não é clínico, sendo necessária realização do exame micológico (microscópico direto e cultura). O sucesso do tratamento vai depender do diagnóstico etiológico correto, e alguns cuidados devem ser observados na coleta e processamento do material.^{3,4}

2. Definição:

Onicomicose é uma infecção ungueal causada por dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. São classificadas clinicamente em onicomicose subungueal distal, onicomicose superficial branca, onicomicose proximal subungueal e onicomicose distrófica total.

3. Diagnóstico laboratorial das onicomicoses:

3.1. Exame Micológico

O exame micológico requer treinamento de pessoal especializado. É necessária a limpeza prévia do sítio de coleta com álcool etílico e o instrumental deve ser previamente esterilizado. A quantidade de material deve ser adequada e a escolha do local da coleta varia de acordo com a forma clínica de onicomicose: distal e lateral (transição unha sadia-alterada); superficial branca (lâmina ungueal); proximal subungueal (leito ungueal proxi-

mal); distrófica total (leito ungueal por curetagem); onicomicose por *Candida* (prega ungueal); onicólise (subungueal proximal). O exame micológico direto é realizado após a clarificação das escamas com solução aquosa de hidróxido de potássio e dimetil sulfóxido.

Solução aquosa de KOH + DMSO (dimetil sulfóxido)

DMSO	40 ml
Água destilada	60 ml
KOH	20 g
DMSO	
solução aquosa	100ml

A cultura é realizada em ágar Sabouraud com cloranfenicol ou ágar Sabouraud com cloranfenicol e cicloheximida (Mycosel ou Mycobiotic). Quando não é possível identificar a espécie do fungo através da cultura, é utilizada a técnica de microcultivo em lâmina.

Além da coleta e processamento corretos do material, podemos utilizar algumas técnicas para ampliar a precisão do diagnóstico etiológico. Quando possível, as coletas devem ser realizadas em diferentes ocasiões, com intervalo de uma semana. Quando são isolados fungos filamentosos não dermatófitos, devem ser realizadas culturas repetidas (no mínimo três),⁵ sendo o material coletado em diferentes ocasiões. Colônias sugestivas devem ser repicadas e isoladas. Quando há dúvida diagnóstica, associação de métodos diag-

nósticos (exame direto + cultura) pode ser bastante útil.

É importante salientar que na coleta do material o paciente deve estar sem uso de antifúngico tópico há uma semana e/ou antifúngico sistêmico há dois meses.

4. Aspectos que interferem na escolha do antifúngico e na resposta terapêutica:

No tratamento das onicomicoses, além do diagnóstico preciso, vários fatores interferem na escolha do melhor método terapêutico e no resultado final do tratamento.

4.1 Fatores epidemiológicos^{6,7,8}

a) Fatores inerentes à idade, em especial aos grupos etários abaixo de 10 anos e acima de 60 anos. Estes grupos têm características próprias que terão importância na escolha da droga, via de administração, dose e duração do tratamento.

b) O sexo tem influência, seja pela maior preocupação com o aspecto estético, ou por atividades profissionais.

c) O nível sócio-econômico vai ter importância no acesso a determinadas medicações.

d) Hábitos, hobbies e atividades desenvolvidas pelos pacientes também podem ser determinantes⁹.

4.2 Aderência ao tratamento

O dermatologista deve explicar ao paciente que o tratamento poderá se estender por longos períodos, a possível ocorrência de efeitos colaterais ou interações medicamentosas, além de

orientar minuciosamente o modo de utilização da medicação prescrita, seja ela tópica, sistêmica ou de uso combinado. O custo dos medicamentos utilizados no tratamento das onicomicoses costuma ser elevado, devendo ser discutido com o paciente.

4.3 Possibilidade de interações medicamentosas

As drogas de uso sistêmico utilizadas no tratamento das onicomicoses pertencem basicamente a dois grandes grupos farmacêuticos: os derivados azólicos e as alilaminas.

Por atuarem em enzimas do sistema citocromo P-450, são passíveis de apresentarem interação com outros medicamentos.

4.4 Fatores relacionados ao estado clínico do paciente:

a) Condições facilitadoras da instalação das onicomicoses: doenças da microcirculação^{10,11} (diabetes, hipertensão arterial, etc), imunossupressão,¹² hiperhidrose, psoríase ungueal,¹³ deformidades ortopédicas, entre outras.

b) Condições clínicas do paciente limitadoras do tratamento: hepatopatia, insuficiência renal, síndrome de má absorção, gastrite.

c) Variante clínica e etiologia da onicomicose: dependendo da forma clínica ou agente etiológico, pode-se esperar uma resposta terapêutica variável, maior ou menor dificuldade diagnóstica e maior ou menor duração do tratamento.^{14,15}

4.5 Avaliação laboratorial:

Deve ser realizada antes de se iniciar o tratamento (função hepática, colesterol e exames gerais), e durante o tratamento, dependente das condições clínicas do paciente.

5. Terapêutica das onicomicoses

Atualmente a terapêutica das onicomicoses está baseada em três tratamentos distintos: terapia tópica (incluindo avulsão da lâmina ungueal afetada), terapia sistêmica e terapia combinada.¹⁶

5.1 Terapia Tópica

Está indicada nos casos em que a matriz ungueal não está envolvida, quando existir contra-indicação no tratamento sistêmico, na onicomicose superficial branca e na profilaxia pós-tratamento. Tem como vantagem o baixo nível de efeito sistêmico e interação medicamentosa.¹⁷

As drogas utilizadas na terapia tópica das onicomicoses são: amorolfina 5% esmalte, ciclopirox 8% esmalte e tioconazol solução 28%.¹⁷

A droga ideal para o tratamento tópico deve ter penetração efetiva e altas concentrações na lâmina ungueal. Estudos demonstram que a amorolfina 5%^{18,19,20} e o ciclopirox 8%²¹ em veículo esmalte atravessam a lâmina ungueal e atingem o leito ungueal em concentrações superiores à concentração inibitória mínima para a maioria dos fungos que causam onicomicose.

A amorolfina é um derivado morfolínico com amplo espectro de

ação, incluindo dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. Age em duas diferentes enzimas envolvidas na biossíntese do ergosterol, modificando a morfologia da hifa, atuando como fungicida e fungistático.^{19,20}

O ciclopirox está indicado contra dermatófitos, *Candida* spp, e alguns fungos filamentosos não dermatófitos. Atua em diferentes processos metabólicos da célula, principalmente nas mitocôndrias.²¹

As soluções²² e cremes mostram-se pouco efetivos no tratamento das onicomicoses.

A amorolfina está indicada para uso semanal enquanto o ciclopirox 8% está indicado para uso diário, sendo que alguns trabalhos utilizam esta droga três vezes por semana.²³ O lixamento deve ser feito semanalmente em ambas.

A avulsão química, mecânica ou cirúrgica tem como objetivo o debridamento da placa ungueal para diminuir a massa crítica fúngica, permitindo uma maior concentração e biodisponibilidade da droga nas camadas mais profundas da unha e leito ungueal.

Alguns métodos químicos podem ser utilizados. A pasta de uréia a 40% resulta em onicolise, possibilitando a remoção da lâmina ungueal.¹⁷

A abrasão mecânica da placa ungueal pode ser utilizada com auxílio do dermabrasor, utilizando lixas d'água esterilizadas.²⁴

A avulsão cirúrgica total da unha está em desuso, pela possibilidade

de distrofia temporária ou permanente da lâmina, conseqüente a traumas da matriz ungueal. A avulsão parcial pode ser feita por meio da remoção da área afetada.

5.2 Terapia Sistêmica

Está indicada nos casos em que a matriz ungueal está envolvida. Apresenta riscos de interações medicamentosas e efeitos colaterais, porém é considerada mais efetiva.^{17,25}

As drogas mais utilizadas em nosso meio são a Griseofulvina, Terbinafina, Itraconazol, Fluconazol. As doses diferem para tratamentos das unhas das mãos e dos pés e são apresentadas nos quadros 1 e 2.

As apresentações, espectro de ação, efeitos colaterais e interações

medicamentosas destas drogas encontram-se nos anexos.

5.3 Terapia Combinada

A combinação da terapia tópica e sistêmica pode aumentar as taxas de cura ou mesmo diminuir o tempo de tratamento, no entanto ainda não existem trabalhos conclusivos. Tem a mesma indicação da terapia sistêmica e a vantagem de ser mais efetiva quando comparada a monoterapia oral por possibilitar um efeito sinérgico.

As indicações absolutas para esta modalidade terapêutica são o dermatofitoma, a hiperkeratose da placa ungueal (espessura maior de 2 mm) e a forma distrófica total. Outras indicações relativas incluem a resistência do paciente ao tratamen-

Quadro.1 Tratamento Sistêmico - Unhas das Mãos

	Dose	Duração
ITZ contínuo	200 mg/d	6- 12 sem
ITZ pulso	400 mg dia/7 d/mês	2 – 3 pulsos
TBF contínuo	250 mg/d	6 – 12 sem
TBF pulso	500 mg dia/7 d/mês	2- 3 pulsos
FLZ	150 mg/sem	até cura clínica
GRV	500 – 1000 mg	até cura clínica

Quadro 2. Tratamento Sistêmico - Unha dos Pés

	Dose	Duração
ITZ contínuo	200 mg/d	12 - 24 sem
ITZ pulso	400 mg dia/7 d/mês	3 – 6 pulsos
TBF contínuo	250 mg/d	12 – 24 sem
TBF pulso	500 mg dia/7 d/mês	3- 6 pulsos
FLZ	150 – 300 mg/sem	até cura clínica
GRV	500 – 1000 mg	até cura clínica

to monoterápico e as demais formas de onicomicose.

A associação de medicamentos sistêmicos deve priorizar drogas de mecanismo de ação diferentes (ex.

itraconazol ou fluconazol + terbinafina) e ser escolhida de acordo com cada caso.^{25,26,27,28}

Os tipos de associações estão apresentados no quadro 3

Quadro 3. Tipos de Terapia Combinada

- avulsão química + tratamento tópico
- avulsão mecânica / física + tratamento tópico
- avulsão química , mecânica / física ou cirúrgica + tratamento sistêmico
- avulsão química + tratamento tópico + tratamento sistêmico
- avulsão mecânica / física + tópico + sistêmico
- tratamento tópico + tratamento sistêmico
- tratamento sistêmico + tratamento sistêmico (sequencial)

ANEXO I : DROGAS DISPONÍVEIS

1. Griseofulvina (GRV)

- Fungistático, específico para dermatófitos, tratamento de longa duração e recidivas frequentes
- Categoria: C
- Apresentação: comprimidos de 500 mg (ingerir após alimentação)
- Eventos adversos principais: desconforto gástrico, fotossensibilidade, eritema multiforme, urticária, tontura, fadiga, cefaléia, neurite periférica, letargia, confusão, granulocitopenia, leucopenia, exacerbação do LE
- Interações medicamentosas: ver anexo II

2. Terbinafina (TBF)

- Fungicida, lipossolúvel, espectro menor que os triazólicos.
- Categoria: B
- Apresentação: comprimidos de 125 e 250 mg.
- Eventos adversos principais: GI (sensação de plenitude gástrica, perda de apetite, dispepsia, náuseas, dor abdominal leve, diarreia), mialgia, hepatotoxicidade, hipersensibilidade, exantema, urticária, artralgia, neutropenia, trombocitopenia, eritema multiforme. Contra indicada em pacientes com hepatopatia prévia, aguda ou crônica.
- Interações Medicamentosas: ver anexo II

3. Itraconazol (ITZ)

- Fungistático, lipossolúvel, amplo espectro.
- Categoria: C
- Apresentação: cápsulas de 100 mg (ingerir com alimentos).
- Eventos adversos principais: GI (náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia, flatulência), cefaléia, hipersensibilidade, toxicidade hepática, rash cutâneo, rinite, sinusite. Relatos de disfunção miocárdica levando à ICC.
- Interações Medicamentosas: ver anexo II

4. Fluconazol (FLZ)

- Fungistático, hidrossolúvel, amplo espectro, mais eficaz para leveduras (Candida albicans).
- Categoria: C
- Apresentação: cápsulas de 50, 100 e 150 mg.
- Eventos adversos principais: G.I. (dor abdominal, náuseas, diarreia, flatulência, dispepsia, vômitos), hipersensibilidade, alopecia, anorexia, emagrecimento, cefaléia, convulsões, trombocitopenia, toxicidade hepática, edema facial, prurido, eritema multiforme.
- Interações medicamentosas: ver anexo II

ANEXO II : INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTIFÚNGICOS

II.1 Antifúngico levando ao aumento do nível plasmático de drogas:

ITRACONAZOL

Digoxina +
Fluoxetina +
Quinidina +
Vincristina +
Amitriptilina ++
Astemizol ++
Ciclosporina ++
Haloperidol ++
Metilprednisolona ++
Anticoagulantes orais +++
Bloqueadores canal de Ca +++
Hidantoína +++
Hipoglicemiantes orais +++
Indinavir, ritonavir +++
Midazolam, triazolam +++
Omeprazol +++
Rifampicina +++
Sinvastatina, lovastatina +++

FLUCONAZOL

Antidepressivos tricíclicos +
Cafeína +
Amitriptilina ++
Ciclosporina ++
Teofilina ++
Zidovudina ++
Anticoagulantes orais +++
Bloqueadores do canal de Cálcio +++
Hidantoína +++
Hipoglicemiantes orais +++
Ritonavir, indinavir +++
Midazolam, triazolam +++
Rifampicina +++
Tacrolimus +++

TERBINAFINA

Anticoagulantes orais
Cafeína
Niacina
Teofilina

II. 2 Antifúngico levando à diminuição do nível plasmático de drogas :

FLUCONAZOL

Anticoncepcionais orais
(diminuição do nível de
estradiol e levonorgestrel)

TERBINAFINA

Ciclosporina

II. 3 Drogas levando à diminuição do nível plasmático de antifúngico:

ITRACONAZOL

Anfotericina B
Bloqueadores H2, antiácidos
Carbamazepina*
Didanoside
Fenobarbital
Hidantoína
Inibidores de bomba de próton : omeprazol
Isoniazida
Rifampicina

*a níveis indetectáveis

FLUCONAZOL

Hidantoína
Rifampicina

TERBINAFINA

Fenobarbital
Rifampicina

Agradecimentos

Este guia de conduta foi baseado principalmente no consenso sobre onicomicoses, realizado no dia 20 de maio de 2005, em São Paulo. Agradecemos a colaboração dos seguintes colegas que participaram ativamente deste evento:

Ana Maria Tchornobay, Celso Luis Madeira, Clarisse Zaitz, Érico de Santis, Glaysson Tassara, Jane Yamashita, Luis Guilherme Martins de Castro, Nilceo Michalany, Regina Schechtman, René Diógenes, Rosane Orofino Costa, Silvio Alencar Marques, Sonia Antunes de Oliveira Mantese, Valéria Maria de Souza Framil.

REFERÊNCIAS

1. Heikkila H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. Br J Dermatol 1995; 133: 699–703
2. Elewski BE, Charif MA. Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in north eastern Ohio for other conditions. Arch Dermatol 1997; 133: 1172–3.
3. Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. J Am Acad Dermatol 1999; 40: S3-S8.
4. Weinberg JM et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2003; 49:2 (193-197).
5. Gupta A. The incremental diagnostic yield of successive re-cultures in patients with a clinical diagnosis of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2005; 52:3 (poster 495)
6. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 149: 1–4.

7. Sigurgeirsson B, Steingrimsdottir O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 : 48–51.
8. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 149: 5–9.
9. Caputo R, De Boulle K, Del Rosso J, Nowicki R. Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 312–316.
10. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139 : 665–671.
11. Gupta AK, Gupta MA, Summerbell RC et al . The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 466–469.
12. Gupta AK, Taborda P, Taborda V et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 2000; 39: 746–753.
13. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 206–209.
14. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 : 217–224.
15. Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI. Genetic predisposition – understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 17–19.
16. Lecha M, Alcina M, Rodriguez JMT, Erenchun FR, Miranda A, Rossi AB. An open-label multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Current Therapeutic Research*. 2002; 63: 366-379.
- *17. Lecha M, Effendy I, Chauvin MF, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options – development of consensus guideline. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005; 19 (Suppl 1): 25-33.
18. Polak A. Kinetics of amorolfine in human nails. *Mycoses* 1993; 36: 101–103.
19. Nishiyama Y, Asagi Y, Hiratani T et al. Morphological changes associated with growth inhibition of *Trichophyton mentagrophytes* by amorolfine. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17: 13-17.
20. Muller J, Polak-Wyss A, Melchinger W. Influence of amorolfine on the morphology of *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17: 18–25.
21. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer

- topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad. Dermatol.* 2000a; 43: S57-S69.
22. Hay RJ, MacKie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution – an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 111–15.
 23. Sidou F, Soto P. A randomized comparison of nail surface remanence of three nail lacquers, containing amorolfine 5%, ciclopirox 8% or tioconazole 28%, in healthy volunteers. *Int J Tissue React* 2004; 26: 17–24.
 24. Di Chiacchio N, Kadunc BV, Almeida ART, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosm Dermatol* 2004; 2: 150–152.
 25. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychocycosis. *Br J Dermatol.* 2004; 150:537-544.
 26. Baran R, Chauvin MF, Datry A, Goettmann S, Pietrini P, Viguie C, Badillet G, Larnier C, Czernielewski J. A randomized trial of amorlfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 1177-1183.
 27. Olafsson J B, Sigurgeirsson B, Baran R. Combination therapy for onychomy cosis. *Br J Dermatol.* 2003; 149 (Suppl 65): 1-4.
 28. Gupta AK, Lynch LE. Management of onychomycosis: examining the role of monotherapy and dual, triple, or quadruple therapies. *Cutis* 2004; 74: 5–9.
 29. Gupta AK, Katz I, Shear N. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:2(237-249).