

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **DESAFIOS NO TRATAMENTO DAS ONICOMICOSSES**

Trabalho submetido por  
**Ema Marques Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2024**



# INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

### DESAFIOS NO TRATAMENTO DAS ONICOMICOSSES

Trabalho submetido por  
**Ema Marques Martins**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento**

e coorientado por  
**Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero**

**novembro de 2024**



## **Agradecimentos**

A jornada que percorremos até alcançar os nossos sonhos, torna-se mais fácil com o apoio e a amizade daqueles que nos acompanham.

Em primeiro lugar à minha orientadora, Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento, e coorientadora, Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero, o meu sincero agradecimento pela orientação e apoio prestado ao longo da elaboração desta tese, como também pela constante disponibilidade nos meus momentos mais incertos. Agradeço, também, a partilha de conhecimentos que contribuíram para a minha formação científica e académica. Sem o vosso aconselhamento profissional e olhar atento, o resultado não seria o mesmo.

À minha querida família, em especial à minha Mãe e ao meu Pai, pelo amor incondicional e pelas portas que me abriram para concretizar tudo o que o meu coração desejasse, à minha Irmã, pelos momentos que partilhámos e fizeram de mim uma pessoa mais confiante, madura e determinada, e aos meus Tios, pela presença carinhosa e alegre, que sempre reconfortou a minha alma. Um enorme obrigada a todos vós por serem o meu escudo, quando sou atacada pelos meus medos e receios, mas também por me ajudarem a segurar e impor a minha espada perante qualquer obstáculo que se encontre no meu caminho.

Aos amigos que conheci nesta instituição, Martim, Laura, Tiago e Raquel, obrigada por todos os momentos e vivências que partilhámos e tornaram estes 5 anos especiais e memoráveis. À Laura, quero deixar um agradecimento especial pela pessoa altruísta que sempre foi comigo, por ouvir os meus desabafos e frustrações a qualquer altura e por me mostrar, por palavras e ações, o verdadeiro significado da amizade.

Aos meus amigos de longa data, Matilde, Tiago, Carmen e Fábio, a vossa companhia constante torna difícil acreditar que houve uma altura na minha vida em que não vos tinha ao meu lado. Obrigada pelos momentos de descontração, cheios de alegria e diversão, que sempre ajudaram a silenciar e a acalmar a minha mente quando estava confusa ou perdida.

Aos meus companheiros de quatro patas, especialmente, ao meu gato Pepe que, embora já não esteja cá, foi quem inúmeras vezes acalmou o meu coração agitado e mostrou como apreciar e valorizar as pequenas coisas da vida.

A Todos, Muito Obrigada!



## Resumo

A unha é uma estrutura anatómica rica em queratina, responsável pela proteção, sensação e manipulação de objetos. Para além destas atribuições, a unha desempenha um papel importante na componente estética de cada pessoa. Atualmente, a contínua procura da população em melhorar a sua aparência, leva a uma maior sensibilização desta para qualquer distúrbio que possa comprometer a sua imagem.

A onicomicose é uma infeção fúngica das unhas, provocada maioritariamente por fungos capazes de invadir e proliferar em tecidos queratinizados, os fungos filamentosos dermatófitos. Como exemplo temos duas espécies do género *Trichophyton*, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. A onicomicose é a onicopatía mais diagnosticada mundialmente e apresenta grande incidência em indivíduos com idade avançada, do sexo masculino e com comorbilidades. As principais manifestações clínicas são a descoloração e espessamento da unha, dor e desconforto. Um diagnóstico de onicomicose com observação clínica, testes micológicos e diferenciais, permite uma identificação mais pormenorizada do tipo e etiologia da infeção fúngica.

Para o tratamento da onicomicose existem terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. A escolha do tipo de regime deverá ter em conta as características do doente e da onicomicose.

A onicomicose é uma doença com grande impacto na saúde mental e bem-estar dos doentes. A alteração estética das unhas e a resposta lenta das terapêuticas, influencia a adesão do doente. O desenvolvimento recente de produtos tópicos não farmacológicos com efeito cosmético é uma aposta promissora.

No entanto, questiona-se se será possível aplicar este conceito nas formulações farmacêuticas tópicas de antifúngicos. Deste modo, é importante a realização de estudos que investiguem a viabilidade de um antifúngico tópico com cor.

**Palavras-chave:** unha, onicomicose, terapêutica, estética



## Abstract

The nail is a keratin-rich anatomical structure responsible for protecting, sensation and manipulating objects. In addition to these functions, the nail plays an important role in a person's aesthetics. Nowadays, the population's constant quest to improve appearance has led to a greater awareness of any disorders that could compromise their image.

Onychomycosis is a fungal infection of the nail, most commonly caused by fungi capable of invading and multiplying in keratinised tissue, specifically filamentous dermatophytes fungi. Examples include two species of the genus *Trichophyton*, *T. rubrum* and *T. mentagrophytes*. Onychomycosis is the most commonly diagnosed onychopathy worldwide and has a higher incidence in older adults, males and individuals with comorbidities. The main clinical manifestations are discoloration and thickening of the nail, pain and discomfort. A diagnosis of onychomycosis, based on clinical observation, mycological tests and differential diagnostics, allows for a more detailed identification of the type and etiology of the fungal infection.

For the onychomycosis' treatment there are pharmacological and nonpharmacological therapies. The choice of therapeutic regimen is based in patient's and onychomycosis' characteristics.

Onychomycosis has a significant impact on the mental health and well-being of its patients. The altered appearance of the nails and the slow action of treatments, influence patient's compliance. The recent development of non-pharmacological topical products with a cosmetic effect is a promising bet.

However, it is questionable whether it is possible to apply this concept to topical pharmaceutical formulations of antifungals. Therefore, it is important to conduct studies investigating the viability of a topical antifungal with colour.

**Keywords:** nail, onychomycosis, treatment, aesthetic



## Índice

<b>I. Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>II. Desenvolvimento.....</b>	<b>17</b>
1. Fisiologia da unha .....	17
1.1. Anatomia .....	17
1.2. Função .....	21
1.3. Microbiota .....	21
2. Onicomicose.....	24
2.1. Classificação.....	24
2.2. Epidemiologia .....	31
2.3. Fatores de Risco .....	33
2.4. Manifestações Clínicas.....	37
2.5. Etiologia .....	38
2.5.1. Fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos .....	40
2.5.2. Fungos leveduriformes .....	42
2.6. Diagnóstico.....	43
2.7. Tratamento.....	53
2.7.1. Terapêutica farmacológica .....	54
2.7.1.1. Antifúngicos inibidores da biossíntese do ergosterol.....	55
2.7.1.1.1. Azóis.....	55
2.7.1.1.2. Alilaminas e Morfolinas .....	58
2.7.1.2. Antifúngicos inibidores da biossíntese de proteínas- Oxaboróis.....	61
2.7.1.3. Antifúngicos que atuam em vários processos intercelulares- Hidroxi piridonas .....	61
2.7.1.4. Vias de administração .....	62
2.7.1.4.1. Tópica .....	62
2.7.1.4.2. Sistêmica.....	63
2.7.1.4.3. Combinada.....	65
2.7.2. Terapêutica não farmacológica .....	66

2.7.2.1	Técnicas de laser .....	66
2.7.2.2.	Terapia fotodinâmica.....	67
2.7.2.3.	Remoção da unha .....	67
2.7.2.4.	Dispositivos médicos.....	69
2.8.	Produtos Fronteira .....	70
<b>III.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>73</b>
<b>IV.</b>	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>75</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Diagrama de PRISMA flow (2020). .....	16
<b>Figura 2-</b> Ilustração dos elementos da unha humana, vista dorsal (A) e lateral (B). .....	18
<b>Figura 3-</b> DLSO provocada por <i>S. brevicaulis</i> . .....	26
<b>Figura 4-</b> SWO provocada por <i>T. mentagrophytes</i> . .....	26
<b>Figura 5-</b> EO provocada por <i>T. soudanense</i> . .....	27
<b>Figura 6-</b> PSO provocada por <i>T. rubrum</i> . .....	28
<b>Figura 7-</b> MO, DLSO com SWO, provocada por <i>T. rubrum</i> . .....	28
<b>Figura 8-</b> TDO provocada por <i>C. albicans</i> . .....	29
<b>Figura 9-</b> Exemplificação da divisão da unha em 4 partes para a avaliação da proximidade da OM à matriz ungueal. .....	38
<b>Figura 10-</b> Exemplo de um fluxograma para o diagnóstico laboratorial da OM. ....	53
<b>Figura 11-</b> Esquema da biossíntese do ergosterol na membrana celular fúngica, com o local de ação das classes dos AF. ....	60



## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1-</b> Exemplos de microrganismos presentes na microbiota da unha humana.....	23
<b>Tabela 2-</b> Resumo das características gerais de cada tipo de OM. ....	30
<b>Tabela 3-</b> Prevalência de OM em indivíduos com mais de 60 anos de 2 estudos de base populacional. ....	32
<b>Tabela 4-</b> Risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de alguns fatores sistêmicos associados à OM. ....	36
<b>Tabela 5-</b> Exemplos de espécies fúngicas, associadas a OM, capazes de formar biofilmes. ....	39
<b>Tabela 6-</b> Descrição das categorias associadas ao nível de patogenicidade dos fungos filamentosos não dermatófitos presentes na unha humana.....	42
<b>Tabela 7-</b> Patologias que devem ser diferenciadas durante o diagnóstico de uma OM.	45
<b>Tabela 8-</b> Características gerais dos testes micológicos laboratoriais. ....	52
<b>Tabela 9-</b> Efeitos secundários associados aos AF orais utilizados no tratamento da OM. ....	64



## **Lista de Abreviaturas**

- ADN-** Ácido desoxirribonucleico
- AF-** Antifúngico
- DLSO-** Onicomicose Subungueal Distal Lateral
- EMA-** *European Medicines Agency*
- EO-** Onicomicose Endonyx
- ERG1-** Esqualeno epoxidase
- ERG2-** Esterol isomerase
- ERG24-** Esterol redutase
- FDA-** *Food and Drug Administration*
- IA-** Inteligência artificial
- IBP-** Inibidor da bomba de prótons
- IC-** Intervalo de confiança
- KOH-** Hidróxido de potássio
- LPCB-** Azul de lactofenol
- MO-** Onicomicose Mista
- OM-** Onicomicose
- PCR-** Reação em cadeia da polimerase
- PDT-** Terapia fotodinâmica
- PMA-** Propidium monoazide
- PSO-** Onicomicose Subungueal Proximal
- qPCR-** PCR em tempo real ou PCR quantitativa
- ROS-** Espécies reativas de oxigênio
- RR-** Risco relativo
- SWO-** Onicomicose Superficial Branca
- TDO-** Onicomicose Distrófica Total



## **I. Introdução**

Desde a antiguidade que a aparência é valorizada pelo ser humano, o que impulsionou a procura de matérias-primas e a criação de ferramentas com o objetivo de aperfeiçoarem o aspeto físico. De acordo com o Regulamento (CE) nº 1223/2009 de 30 de novembro, “(...) qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais (...)” é considerada um produto cosmético (Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia, 2009). Deste modo, existem várias apresentações de cosméticos, como por exemplo, cremes, loções, suspensões, geles e pastas, com diferentes funcionalidades. As principais funções são a limpeza (eliminação de impurezas externas), a correção (restabelecer o equilíbrio do meio alterado), a proteção (impedir a alteração do estado funcional do meio) e a decoração (melhoria no aspeto externo). A pessoa deverá escolher qual o produto mais adequado para atingir o resultado pretendido, porém, todos os cosméticos deverão respeitar a seguinte premissa: não prejudicar o bom funcionamento, nem alterar a fisiologia do meio e não ser nocivo para a saúde em geral (Barata, 2018; A. D. Khan & Alam, 2019) .

Em 2022, a empresa L’Oréal estimou o mercado dos cosméticos em cerca de 250 biliões de euros (Coly et al., 2022). O aumento do consumo dos cosméticos provocado, principalmente, pela grande necessidade de integração nos padrões de beleza da sociedade, levou a um crescimento constante da indústria cosmética. Embora as empresas desta área tenham uma elevada produção de diversos produtos, os cosméticos aplicados nas unhas têm revelado uma grande procura. No ano de 2018, os vernizes, acrílicos, geles e extensões de unhas, contribuíram aproximadamente com 8 biliões de dólares para a indústria americana (Reinecke & Hinshaw, 2020). Assim, torna-se essencial a sensibilização da população para os cuidados a ter com a saúde das unhas, alertando para os sinais e sintomas de possíveis distúrbios e que medidas a tomar para os tratar (Reinecke & Hinshaw, 2020).

Para além do inegável papel estético da unha, ela também possui características morfológicas que permitem a execução de ações vitais para o ser humano. A unha possui propriedades estruturais e funcionais, tais como, a proteção das pontas dos dedos, a sensibilidade e a manipulação de objetos. Clinicamente denominada como unidade

ungueal, é formada pela placa ungueal, a região com maior rigidez, e pelas estruturas circundantes (pregas, cutícula, hiponíquio, matriz e leito ungueal). Uma unidade ungueal saudável apresenta uma superfície lisa, brilhante e uniforme. Qualquer sinal de rigidez, fissuras, quebras ou pigmentação, são indicadores que a saúde da unha poderá estar comprometida (Draelos, 2013; Reinecke & Hinshaw, 2020).

A onicomiose (OM) é uma doença da unha que afeta cerca de 8 a 10% da população mundial (Sylla et al., 2019). Em média, 50% das alterações ungueais diagnosticadas e 30% dos casos de infecções fúngicas superficiais são OM (Thomas et al., 2010). Em 2011, foi realizado um estudo de incidência da OM numa amostra de 108 idosos portugueses, tendo-se verificado uma prevalência de 40,7% (Dias et al., 2011). Esta patologia tem na sua base, entre outras, uma etiologia fúngica, que leva à destruição progressiva da estrutura e funcionalidade da unha (J Yoell et al., 2019). Entre os principais agentes patogénicos destacam-se os fungos filamentosos dermatófitos. Estes apresentam uma alta capacidade de penetração e proliferação em tecidos queratinizados, como a placa ungueal. Como exemplo, temos *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, responsáveis pela maioria dos casos de OM (Monod & Méhul, 2019).

Estudos epidemiológicos têm identificado vários fatores de risco para a OM, tais como: idade avançada, sistema imunitário comprometido, transplante de órgãos, terapêuticas oncológicas, uso prolongado de calçado fechado, falta de cuidados de higiene em espaços públicos, como os balneários e traumatismo da unha (Dias et al., 2011). Embora não seja considerada uma ameaça à saúde do doente, a sua desvalorização poderá contribuir para a evolução e cronicidade da doença. Os sintomas mais comuns são a desfiguração da unha, desconforto, dor e limitação da mobilidade da pessoa. Em casos mais graves, a OM poderá levar a um quadro de infeção sistémica com possíveis sequelas ou até mesmo a morte. Para além destas manifestações clínicas, a OM afeta significativamente a componente emocional, social e ocupacional dos doentes, por vergonha ou, até mesmo, por discriminação pela sociedade (Dias et al., 2011; J Yoell et al., 2019).

O tratamento da OM deve ser estabelecido de acordo com a natureza e gravidade da infeção, e aplicado o mais cedo possível, para evitar consequências negativas na qualidade de vida dos doentes. A terapêutica sistémica, tópica ou combinada, o laser, a remoção da própria unha e o uso de dispositivos médicos, são as opções de tratamento disponíveis para estes casos (Nisrine et al., 2019; Yadav et al., 2022).

Os antifúngicos (AF) tópicos são uma excelente escolha para situações ligeiras a moderadas, uma vez que têm uma ação mais localizada com menos efeitos adversos ou qualquer interação com a medicação que o doente poderá fazer. Existem várias formas farmacêuticas antifúngicas tópicas como: vernizes medicamentosos, soluções cutâneas, cremes e loções. Contudo, a unha é das estruturas anatómicas mais desafiantes às terapêuticas dermatológicas. Os vernizes medicamentosos são os mais utilizados no tratamento da OM, uma vez que permitem um maior contacto do fármaco com a superfície infetada. Apenas a partir do 3º mês de tratamento, dependendo do caso, será possível observar melhorias. Assim, é fundamental informar e explicar ao doente os passos para a aplicação do produto e que outros cuidados a ter, de forma a garantir a sua eficácia (A. Gupta et al., 2013; J Yoell et al., 2019).

O sucesso da terapêutica tópica depende de inúmeros fatores, desde a classe do AF utilizado, até às próprias características do doente, como a idade e o estado de saúde. A adesão à terapêutica é também um fator a ter em consideração, uma vez que a incorreta aplicação do produto, poderá condicionar a resposta ao tratamento e a criação de resistências aos AF. Assim sendo, torna-se imperativo a adoção de medidas e estratégias que aumentem a adesão dos pacientes aos AF tópicos. A formulação formas farmacológicas tópicas com cor poderá ser uma opção a ponderar, porque possibilitaria a administração do AF, mas com a particularidade de mascarar o aspeto da unha do doente (Nisrine et al., 2019).

O objetivo deste trabalho consiste em fornecer uma revisão sobre a temática da OM, com especial destaque para as opções terapêuticas disponíveis, bem como o papel dos produtos cosméticos e/ou produtos fronteira na gestão da patologia.

A metodologia deste estudo consistiu numa revisão sistemática da literatura, publicada entre 2009 e 2024, realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pesquisa e recolha de dados de revisões sistemáticas, análises e meta-análises foi efetuada a partir das bases de dados Pubmed, Elsevier, entre outras. No total foram recolhidos 168 registos das bases de dados mencionadas, 2 livros, 2 páginas da internet, 1 decreto-lei, 1 regulamento e informação particular partilhada pela empresa Oystershell. O processo de avaliação e inclusão dos registos seguiu os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos (**Figura 1**).

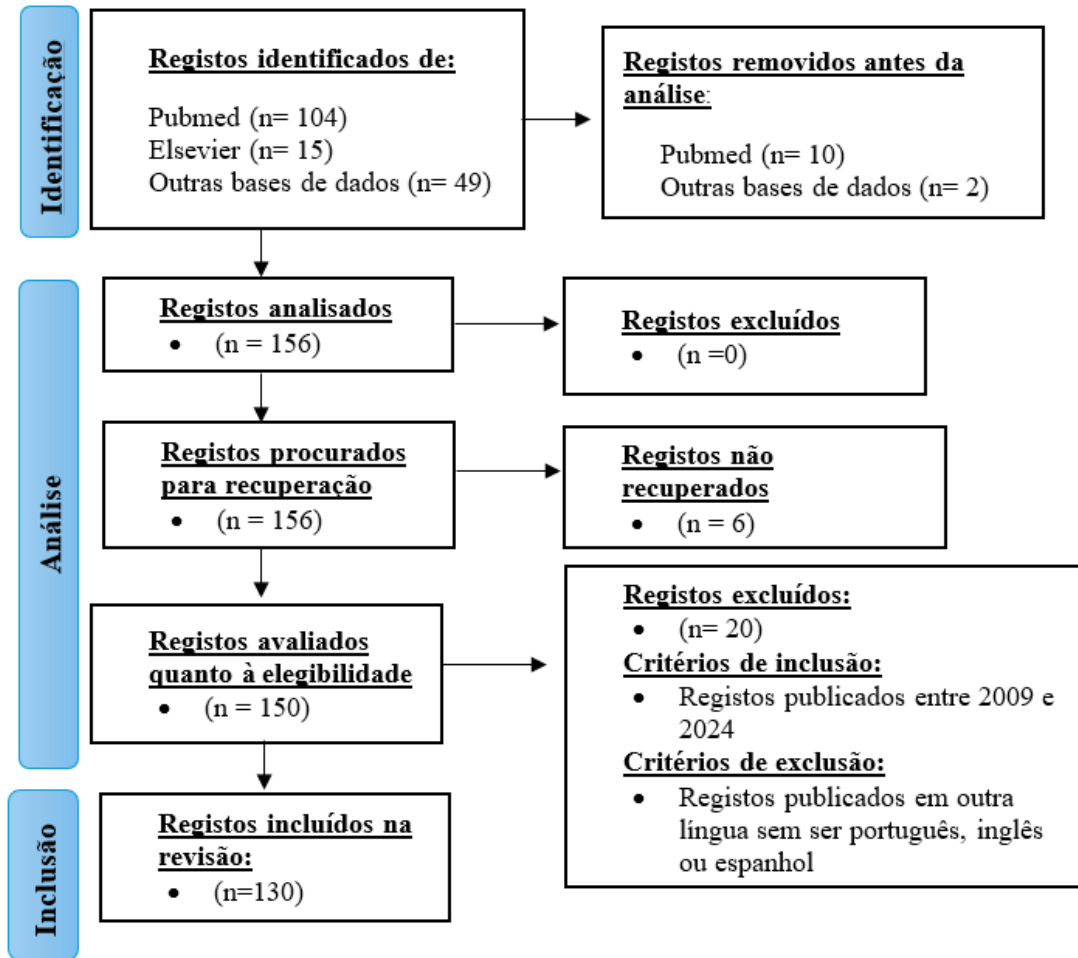


Figura 1- Diagrama de PRISMA flow (2020).

## II. Desenvolvimento

### 1. Fisiologia da unha

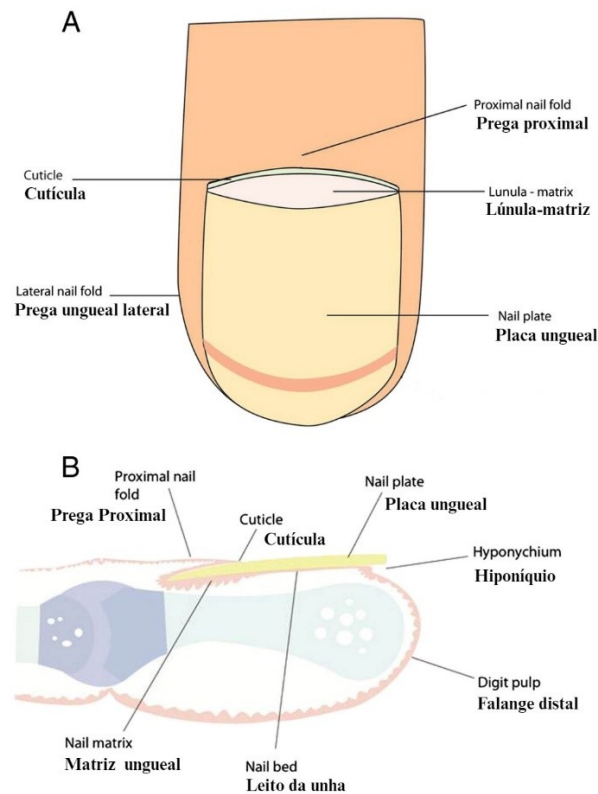
Os anexos cutâneos são estruturas formadas a partir de invaginações da epiderme para a derme. A unha pertence a este grupo e tem como particularidade uma elevada concentração de queratina. Esta confere uma estrutura rígida, resistente e flexível a todas as unidades ungueais do ser humano (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

O desenvolvimento embrionário da unha inicia-se logo no 1º trimestre de gravidez. A partir das 8 semanas de gestação, já é possível observar uma espécie de crista na ponta dos dedos. Nas 16 semanas de gestação, o feto apresenta a unidade ungueal básica, que vai adquirindo, progressivamente, mais consistência e rigidez. Após o nascimento, a base da unha continua a proliferar, permitindo assim o crescimento contínuo da placa ungueal. A velocidade média de crescimento das unhas dos pés é cerca de 1 mm/mês, enquanto as das mãos é de 3 mm/mês, sendo mais rápida na mão dominante. A unha apresenta um crescimento superior na altura do verão, em relação às outras estações do ano (Gomes et al., 2012; Johnson et al., 2023).

O conhecimento da anatomia da unha é essencial, não só para compreender a sua fisiologia, como também para o diagnóstico de certas patologias. Os profissionais de saúde ficam, assim, mais aptos a identificar e interpretar quaisquer alterações ungueais e, conseqüentemente, decidir qual a melhor abordagem para cada caso (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023).

#### 1.1. Anatomia

A anatomia da unidade ungueal inclui a placa ungueal e os tecidos moles envolventes, denominados como tecidos periungueais. Estes incluem a matriz ungueal, o leito da unha, a prega proximal, a cutícula, o hiponíquio, a lúnula e a falange distal, que ajudam na manutenção da estrutura da unha. A *Figura 2* representa os elementos da unidade ungueal, observados de duas perspetivas, dorsal e lateral (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).



**Figura 2**-Ilustração dos elementos da unha humana, vista dorsal (A) e lateral (B) (Adaptado de De Berker, 2013 e criado com [www.Biorender.com](http://www.Biorender.com)).

### Placa Ungueal

A placa ungueal é a porção mais rígida da unha, devido à sua estrutura rica em células epidérmicas produtoras de queratina, os queratinócitos. Apresenta uma forma aproximadamente retangular encurvada, com um aspeto liso e translúcido rosado, devido à rede de capilares sanguíneos que se podem encontrar sob a sua estrutura. A placa ungueal localiza-se na porção distal da face dorsal dos dedos, sendo delimitada por uma prega ungueal proximal e duas pregas ungueais laterais. A fixação da placa resulta da existência destas pregas, que atuam como pontos fortes de inserção. Esta fixação torna o bordo livre da placa ungueal numa ferramenta útil na sensibilidade. Por norma, os homens têm uma placa mais grossa, 0,6 mm de espessura nas unhas das mãos e 1,65 mm nas dos pés, do que a das mulheres, 0,5 mm nas das mãos e 1,38 mm nas dos pés (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Lina & Ossama, 2011; Yousef et al., 2023).

### **Prega Proximal**

A prega proximal encontra-se acima da matriz ungueal e representa a continuação do revestimento cutâneo da face dorsal do dedo. Este tecido protege a maior parte da matriz ungueal dos raios ultravioletas ou de outros possíveis traumas (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Cutícula**

A cutícula é uma camada epidérmica, rica em queratinócitos, que reveste a zona proximal da placa ungueal. Para além de proteger as estruturas ungueais inferiores de agentes patogénicos, o seu crescimento poderá ser um bom indicador da resolução de um processo inflamatório (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Lúnula**

A lúnula é a zona da matriz ungueal visível, com o formato de um semicírculo opaco e esbranquiçado. A diferença de cor entre a placa ungueal e a lúnula, resulta da existência de uma camada espessa e opaca, composta por células da matriz ungueal parcialmente queratinizadas. A unha do polegar apresenta uma lúnula superior às das restantes unhas (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Matriz Ugueal**

A matriz ungueal é uma estrutura constituída por melanócitos, células epiteliais, células de Merkel, células estaminais e células de Langerhans. Pode também ser denominada como zona germinativa, uma vez que as células estaminais são capazes de se dividir, migrar, diferenciar e produzir queratina para a formação da placa ungueal. A matriz ungueal está compreendida, desde a prega ungueal proximal até à lúnula, e pode ser dividida em três regiões: dorsal, intermédia e ventral. A região dorsal (matriz proximal) produz as camadas mais superficiais, cerca de 80% da placa ungueal, enquanto a região intermédia (matriz distal) forma as camadas mais profundas. A região ventral é o local de transição da matriz distal para o leito da unha (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Leito da Unha**

O leito da unha é a área sob a zona ventral da placa ungueal, com início na lúnula e fim no hiponíquio. Esta estrutura também desempenha um papel na formação das camadas mais profundas, contudo, a sua principal função é manter a placa ungueal fixa

aos restantes tecidos periungueais. Esta área é altamente vascularizada por uma rede de capilares sanguíneos, que provêm de duas artérias digitais laterais. A presença destas estruturas vasculares permite a termorregulação da unidade ungueal, através da dilatação ou contração dos vasos sanguíneos (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Hiponíquio**

A superfície sob o bordo livre da placa ungueal é denominada de hiponíquio. Esta região marca a transição do leito ungueal para a camada epidérmica da ponta dos dedos. A sua principal função é proteger e impedir o contacto da unidade ungueal com agentes químicos e patogénicos do meio ambiente (De Berker, 2013; Johnson et al., 2023; Yousef et al., 2023).

### **Falange Distal**

A unidade ungueal encontra-se ligada, através de fibras de colagénio, à membrana de tecido conjuntivo que recobre o osso da falange distal, o perióstio. A morfologia da unha é definida pelo tamanho e a forma do osso da falange distal (Haneke, 2014; Martin, 2013).

### **Vascularização da unidade ungueal**

A vascularização das unhas das mãos é efetuada por uma rede de vasos sanguíneos de dois sistemas arteriais - sistema palmar e sistema dorsal. Ambos os sistemas têm origem de uma anastomose, provocada pela união das artérias provenientes do membro superior- a artéria radial e a artéria ulnar. O sistema palmar possui mais ramificações sanguíneas do que o sistema dorsal, uma vez que se trata de uma região com um maior número de componentes anatómicos (músculos, ossos). Os sistemas apresentam na sua estrutura a formação de arcos - arco palmar profundo, arco palmar superficial e arco dorsal - de onde partem vários ramos para as zonas periféricas da mão. Deste modo, os componentes da unha são vascularizados pelos ramos terminais derivados destes arcos (Astorga Veganzones, 2019; Rapp & Soos, 2022).

Em relação ao sistema arterial das unhas dos membros inferiores, este também se encontra dividido pela região dorsal e plantar do pé. As artérias responsáveis pela irrigação da região dorsal, provêm da artéria tibial anterior, e são denominadas como artérias dorsais do pé. Na região plantar, a artéria tibial posterior divide-se em dois ramos principais, a artéria plantar lateral e a artéria plantar medial. Em ambos os sistemas, ocorre

a formação de um arco no início dos metatarsos e, tal como acontece na vascularização das unhas das mãos, as unhas dos pés vão ser irrigadas por artérias de menor calibre provenientes desta estrutura (Guillot & Smith, 2023).

### **Inervação da unidade ungueal**

A inervação dos componentes da unha é fundamental para a execução de várias tarefas do dia a dia. O nervo mediano e o nervo ulnar são os responsáveis pela inervação das mãos, destes dois ramos, formam-se nervos de menor calibre, denominados por nervos digitais dorsais e palmares. Relativamente ao sistema nervoso das unhas dos pés, a região dorsal, apresenta três ramos, o nervo cutâneo dorsal intermédio, nervo cutâneo dorsal medial e o nervo peronial profundo, enquanto na região plantar, apenas temos dois ramos, o nervo lateral plantar e o nervo medial plantar. Os nervos localizados na região plantar da mão e do pé, são responsáveis pela inervação desde o leito da unha até à margem do hiponíquio, os restantes nervos, ficam encarregues pelos outros componentes da unidade ungueal (Astorga Veganzones, 2019; Queirós et al., 2022).

### **1.2. Função**

A unha desempenha um papel fundamental nas atividades quotidianas do ser humano e é responsável por várias funções sensoriais, protetoras e mecânicas, tais como, a manipulação de objetos, a proteção da ponta dos dedos e arranhar ou limpar determinadas partes do corpo. O sentido do tato também está associado a este anexo cutâneo, uma vez que, a sua ausência leva a uma diminuição até 50% da sensibilidade da ponta dos dedos. Para além de todas estas funções, a unha também pode ser utilizada como um indicador de saúde, ou até mesmo, um complemento da estética de cada pessoa (Martin, 2013; Wegener & Johnson, 2010).

### **1.3. Microbiota**

A microbiota fisiológica de uma determinada região do corpo humano é constituída pelos microrganismos que regularmente habitam aquele local. A maioria destes seres vivos estabelecem uma relação comensal com o hospedeiro, ou seja, o microrganismo beneficia do seu habitat, sem lhe causar danos. O organismo humano é colonizado por diferentes microrganismos associados a diferentes zonas sépticas, sendo exemplo a pele, a cavidade oral, a zona urogenital e o trato respiratório e gastrointestinal. A composição da microbiota é variável em função da zona do organismo e apresenta a capacidade de

influenciar a anatomia, fisiologia, suscetibilidade para agentes patogênicos e morbidade do hospedeiro (Boxberger et al., 2021; I. A. Khan et al., 2022; Liu et al., 2024; Ross et al., 2019; Uin et al., 2012; S. Wang et al., 2022).

A microbiota da pele e dos seus anexos (pelos, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas) são relativamente semelhantes, apenas apresentam algumas diferenças devido às características de cada estrutura. A concentração, a sobrevivência e a extensão da colonização, não só dependem de fatores do próprio microrganismo (fatores de virulência), como também de fatores do hospedeiro (idade, gênero, estado de saúde, higiene) e do meio ambiente (zona geográfica, condições meteorológicas). A microbiota associada a estas regiões anatómicas contempla bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*, e bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. e *Escherichia coli*. (Boxberger et al., 2021; I. A. Khan et al., 2022; Liu et al., 2024; Ross et al., 2019; Uin et al., 2012; S. Wang et al., 2022).

A microbiota da unha, para além das espécies bacterianas referidas, inclui também géneros fúngicos, devido à alta afinidade destes microrganismos para a estrutura queratinizada da unidade ungueal. Os fungos identificados pertencem, maioritariamente, aos géneros *Aspergillus*, *Cladosporium* e *Trichophyton* (Boxberger et al., 2021; I. A. Khan et al., 2022; Liu et al., 2024; Ross et al., 2019; Timm et al., 2020; Uin et al., 2012; S. Wang et al., 2022).

A **Tabela 1** apresenta exemplos de vários géneros bacterianos e fúngicos que se encontram na microbiota de uma unha humana saudável.

Tabela 1- Exemplos de microrganismos presentes na microbiota da unha humana.

<b>Tipo de microrganismo</b>	<b>Género</b>	<b>Espécie</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
<b>Bactéria Gram-Positiva</b>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Boxberger et al., 2021; Uin et al., 2012
	<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus luteciae</i>	Loomis et al., 2021
	<i>Corynebacterium</i>	<i>Corynebacterium. jeikeium</i>	I. A. Khan et al., 2022
	<i>Actinomyces</i>	<i>Actinomyces israelii</i>	
<b>Bactéria Gram-Negativa</b>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Boxberger et al., 2021; I. A. Khan et al., 2022
	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Liu et al., 2024
	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>	Uin et al., 2012
<b>Fungo</b>	<i>Cladosporium</i>	<i>Cladosporium cladosporioides</i>	Timm et al., 2020
	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	I. A. Khan et al., 2022
	<i>Fusarium</i>	<i>Fusarium solani</i>	
	<i>Trichophyton</i>	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i>	
	<i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>	

## **2. Onicomicose**

OM, também denominada como *tinea unguium*, é o termo médico utilizado para descrever uma infecção das unhas provocada por espécies fúngicas. O estudante alemão de medicina Meissner, descreveu e reportou pela primeira vez, um caso clínico de OM em 1853. A partir do século XX, a prevalência da OM aumentou consideravelmente, devido à elevada morbidade provocada pelas guerras mundiais, às alterações demográficas causadas pelas imigrações em massa e até mesmo ao uso prolongado de calçado fechado. Nos dias de hoje, a OM é considerada uma doença majoritariamente dos países desenvolvidos e afeta principalmente as pessoas com idade avançada (Gazes & Zeichner, 2013; Thomas et al., 2010).

As principais consequências desta infecção compreendem alterações do aspeto da unha (descoloração, espessamento, formação de fissuras), com implicações principalmente na componente estética e mental do doente. Contudo, um quadro clínico de OM não tratado ou não resolvido, poderá levar a uma destruição gradual da placa ungueal e, posteriormente, complicações graves que coloquem em risco a vida do doente (J Yoell et al., 2019). Os sinais e sintomas clínicos podem variar de caso para caso, sendo fundamental um exame micológico, não só para a identificação da espécie fúngica, como também, para descartar outras possíveis onicopatias (trauma, psoríase, infecção bacteriana, etc.). A OM pode ser causada por fungos filamentosos dermatófitos, não dermatófitos ou fungos leveduriformes, sendo os primeiros os responsáveis pela maior parte dos casos de OM (Gazes & Zeichner, 2013; Sylla et al., 2019).

A prática clínica decorrente dos casos de OM mais ligeiros não exige a implementação de um regime terapêutico direcionado. Porém, o ideal seria a realização de um diagnóstico diferencial, não só clínico, mas também micológico, de forma a otimizar a escolha do fármaco e evitar possíveis complicações futuras. O tratamento da OM e a taxa de sucesso dependem de vários fatores, e, regra geral, é um procedimento moroso, com uma grande predisposição para falhas terapêuticas. Deste modo, torna-se imprescindível um bom conhecimento dos vários aspetos da doença, como também, dos vários regimes terapêuticos disponíveis para a tratar (Sylla et al., 2019).

### **2.1. Classificação**

No ano de 1972 foi proposto um sistema de classificação de três tipos de OM, de acordo com o mecanismo de invasão do fungo na unidade ungueal. No entanto, ao longo

do tempo, foram identificadas e classificadas outras formas de OM, relacionadas com diferentes vias de invasão, novos microrganismos capazes de afetar esta estrutura cutânea e diferentes manifestações clínicas. O sistema de classificação atual reconhece sete tipos de OM, conforme a origem da infecção, o agente patogénico ou a aparência da unha (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011).

### **Onicomicose Subungueal Distal Lateral (*Distal and Lateral Subungual Onychomycosis, DLSO*)**

A DLSO representa cerca de 80% dos casos de OM diagnosticados. Os principais microrganismos associados a este tipo de OM são *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *C. albicans*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp. e *Neoscytalidium* spp. (formalmente *Scytalidium* spp.). Após a entrada do fungo na unha, através da ranhura subungueal distal e/ou lateral, num caso de uma DLSO, a infecção propaga-se desde o hiponíquio até à matriz ungueal. A DLSO está associada a uma acumulação de queratina entre a placa ungueal e o leito ungueal (hiperqueratose subungueal), à inflamação do tecido cutâneo que envolve a falange distal (paroníquia) e ao deslocamento do leito da unha (onicólise). A hiperqueratose subungueal pode apresentar-se sobre várias cores, dependendo assim, do agente patogénico responsável. As alterações brancas e amareladas são as mais comuns e indicam uma possível infecção por fungos filamentosos dermatófitos (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*), por outro lado, se forem alterações acastanhadas, podemos estar perante um caso pontual de DLSO provocado por *S. brevicaulis* ou *Neoscytalidium* spp, por exemplo (**Figura 3**) (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 3-** DLSO provocada por *S. brevicaulis* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

### **Onicomiose Superficial Branca (*Superficial White Onychomycosis, SWO*)**

A SWO apresenta um padrão clínico distinto que se manifesta, normalmente, numa única unha do pé. Na SWO, os fungos invadem a camada superficial da placa ungueal e, posteriormente, disseminam-se para as camadas mais profundas. *T. mentagrophytes* é o agente patogénico responsável pela maioria destes casos, contudo, podemos ter outros microrganismos, menos comuns, associados, *T. rubrum*, *Fusarium* spp, *Neoscytalidium* spp. e *Sarocladium* spp. (formalmente *Acremonium* spp.). A SWO apresenta-se, clinicamente, sob a forma de pequenas “ilhas” brancas opacas, distribuídas por todo o comprimento da placa ungueal (**Figura 4**). Ao evoluírem, a unha fica com um aspeto mais frágil, opaca e com sinais de despigmentação (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 4-** SWO provocada por *T. mentagrophytes* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

**Onicomicose Endonyx (*Endonyx Onychomycosis*, EO)**

A EO é considerada um subtipo da DLSO raro, uma vez que, a via de invasão é a mesma- ranhura subungueal lateral e/ou distal. Contudo, ao contrário da DLSO, não ocorre um quadro clínico de hiperqueratose subungueal ou de onicólise. Os principais microrganismos são *Tricophyton soudanense* e *Tricophyton violaceum*, e afetam sobretudo as unhas das mãos. O fungo desenvolve-se ao longo da placa ungueal, sem invadir as estruturas envolventes, formando manchas leitosas brancas sem qualquer outro sinal inflamatório associado (*Figura 5*) (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 5-** EO provocada por *T. soudanense* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

**Onicomicose Subungueal Proximal (*Proximal Subungual Onychomycosis*, PSO)**

A PSO (*Figura 6*) é uma OM rara, mas frequentemente observada em indivíduos imunodeprimidos infetados pelo VIH. O fungo entra na unidade ungueal através da cutícula, desloca-se até à matriz ungueal e, por fim, alastra-se pela placa ungueal, em direção à ponta do dedo. *T. rubrum* e *Fusarium* spp. são os principais microrganismos da PSO e afetam tanto as unhas das mãos como as dos pés. O quadro clínico desta infeção é caracterizado por hiperqueratose subungueal de cor branca, onicólise e paroníquia acompanhada de dor e secreções purulentas. (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 6-** PSO provocada por *T. rubrum* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

### **Onicomicose Mista (Mixed Onychomycosis, MO)**

Uma OM é considerada mista quando, na mesma unha, são observados distintos quadros clínicos de vários tipos de OM. Na literatura, estão relatadas várias combinações possíveis, contudo as mais comuns são PSO com SWO ou DLSO com SWO (*Figura 7*). Nestes casos, a unha do doente é invadida por vários microrganismos, os mais prevalentes são *T. rubrum*, juntamente com *Fusarium* spp., e apresenta, simultaneamente, os sinais e sintomas associados a cada OM (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 7-** MO, DLSO com SWO, provocada por *T. rubrum* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

### **Onicomicose Distrófica Total (Totally Dystrophic Onychomycosis, TDO)**

A TDO é o estadiu mais grave e avançado que uma OM não devidamente tratada, como por exemplo, uma DLSO ou PSO, pode alcançar. Este tipo de OM é o resultado da destruição do leito da unha e da placa e matriz ungueal, através de vários mecanismos de invasão, de diferentes microrganismos: fungos filamentosos dermatófitos,

*Neoscytalidium* spp., e fungos leveduriformes, *C. albicans*. A unha encontra-se totalmente destruída, com o leito espesso, rígido e coberto de resíduos queratinizados (*Figura 8*). Além disso, pode ocorrer um inchaço crónico na região da falange distal e alteração da cor da unha para tons castanho-amarelados (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).



**Figura 8-** TDO provocada por *C. albicans* (Adaptado de Hay & Baran, 2011).

### **Onicomicose Secundária (*Secondary Onychomycosis*)**

Os doentes que tenham sido diagnosticados com uma patologia ungueal de etiologia não fúngica, como por exemplo, psoríase ou distrofia traumática, têm uma maior probabilidade de desenvolver, posteriormente, uma OM secundária. Uma vez que, em ambas as patologias, se desenvolvem manifestações clínicas idênticas (hiperqueratose subungueal e espessamento da placa ungueal), é necessário a realização de testes direcionados para otimizar o diagnóstico diferencial (Hay, 2018; Hay & Baran, 2011; Simón, 2019; Singal & Khanna, 2011; Yau et al., 2018).

A **Tabela 2** apresenta de forma sintetizada, as características gerais dos sete tipos de OM, bem como os seus principais agentes patogénicos.

Tabela 2- Resumo das características gerais de cada tipo de OM.

Tipo de OM	Principais microrganismos	Características gerais
<b>DLSO</b>	<i>T. rubrum</i> <i>C. albicans</i> <i>S. brevicaulis</i> <i>E. floccosum</i> <i>Fusarium</i> spp. <i>T. mentagrophyte</i> <i>Neoscytalidium</i> spp.	Principal tipo de OM <b>Sinais e Sintomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiperqueratose subungueal branca amarela ou castanha</li> <li>▪ Paroníquia</li> <li>▪ Onicólise</li> </ul>
<b>SWO</b>	<i>T. mentagrophytes</i>	Afeta as unhas dos pés <b>Sinais e Sintomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presença de “ilhas” brancas translúcidas</li> <li>▪ Unha friável, opaca e despigmentada</li> </ul>
<b>EO</b>	<i>T. soudanense</i>	Subtipo da DLSO raro <b>Sinais e Sintomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presença de manchas leitosas brancas</li> <li>▪ Ausência de inflamação</li> </ul>
<b>PSO</b>	<i>T. rubrum</i> <i>Fusarium</i> spp.	OM rara Associada a indivíduos imunodeprimidos (VIH/SIDA) <b>Sinais e Sintomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiperqueratose subungueal branca</li> <li>▪ Onicólise</li> <li>▪ Paroníquia</li> <li>▪ Dor</li> <li>▪ Secreção purulenta</li> </ul>
<b>MO</b>	<i>T. rubrum</i> <i>Fusarium</i> spp.	A mesma unha é afetada por 2 ou mais tipos de OM Combinações comuns: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSO com SO</li> <li>▪ DLSO com SO</li> </ul>
<b>TDO</b>	<i>C. albicans</i> <i>Neoscytalidium</i> spp.	Estadio mais severo e avançado de qualquer OM <b>Sinais e Sintomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Destruição completa e alteração da cor (castanho-amarelado) da unha</li> <li>▪ Leito ungueal espesso, rígido e com resíduos queratinizados</li> <li>▪ Edema crônico na falange distal</li> </ul>
<b>OM Secundária</b>	Etiologia diversa (mais frequente: <i>T. rubrum</i> e <i>Fusarium</i> spp.)	Invasão fúngica da unidade ungueal, após um quadro clínico de um trauma ou de outra patologia da unha

## **2.2. Epidemiologia**

A OM é uma doença amplamente distribuída em várias regiões do mundo, mas é frequentemente subestimada em comparação com outros problemas de saúde. No entanto, é fundamental realizar estudos epidemiológicos periódicos em diferentes grupos da população para monitorizar a evolução da doença ao longo do tempo e definir quais as medidas apropriadas a serem tomadas (A. K. Gupta et al., 2017).

Na literatura, os estudos publicados sobre a prevalência da OM podem ser classificados em três categorias: estudo de base populacional, estudo de base hospitalar e estudo laboratorial. Os resultados obtidos de um estudo da primeira categoria são os que descrevem melhor a situação atual da OM numa determinada região, uma vez que, a amostra utilizada é aleatória, logo, têm uma distribuição das características demográficas semelhante às da população geral. A amostra de um estudo de base hospitalar será composta por pacientes que se desloquem a estas infraestruturas devido a algum problema de saúde sem ser propriamente OM. O perfil demográfico destes indivíduos não será de todo representativo da população geral e, muitas vezes, apresenta certas particularidades, como por exemplo, a presença de comorbilidades. Os estudos laboratoriais selecionam apenas os pacientes que tenham uma suspeita de OM ou outra infeção fúngica, pelo que, não são os mais adequados para determinar a prevalência desta patologia (Sigurgeirsson & Baran, 2014).

Em 2014 foi publicada uma revisão sistemática sobre estudos que investigaram a prevalência da OM na população, desde 1950 a 2014. A partir das bases de dados PubMed e MEDLINE, foram selecionados 32 estudos- 11 de base populacional (n= 51 111 indivíduos) e 21 de base hospitalar (n= 137 477). A prevalência média dos estudos de base populacional foi de 4,3% tanto para a Europa como para a América do Norte. Em relação aos estudos de base hospitalar, a prevalência média calculada foi de 8.9% na Europa, 9,0% na América do Norte e 18,8% na América do Sul. Embora a prevalência da OM seja superior nestes estudos, é importante ter em consideração o tamanho e o tipo de amostra utilizada (Sigurgeirsson & Baran, 2014).

Relativamente à distribuição da OM de acordo com o sexo, 6 estudos de base populacional e 13 estudos de base hospitalar demonstraram uma maior incidência da infeção no sexo masculino. A partir dos estudos de base populacional foi possível calcular um rácio médio homem/mulher de 1,6, com um intervalo de confiança (IC) de 95% (0,9-2,3). Sobre a distribuição da infeção nas unhas das mãos ou dos pés, ambos os dois tipos

de estudos revelaram uma maior incidência nos membros inferiores, contudo, apenas os estudos de base hospitalar permitiram calcular um rácio médio unha do pé/unha da mão de 10,6 (95% IC: 0,0 – 22,6) (Sigurgeirsson & Baran, 2014).

A avaliação dos principais agentes patogénicos incidu apenas nos estudos de base hospitalar, visto que, estes forneceram uma informação mais detalhada sobre os fungos responsáveis para cada caso diagnosticado de OM. Os microrganismos foram agrupados em três grupos: fungos dermatófitos, fungos não dermatófitos e leveduras. A literatura revelou que os fungos dermatófitos, sobretudo *T. rubrum*, são os agentes etiológicos responsáveis pela maioria dos casos de OM (65%), seguido pelas leveduras (21%) e por fim os fungos não dermatófitos (13%) (Sigurgeirsson & Baran, 2014). Contudo, é importante ter em consideração que a distribuição das espécies fúngicas pode ser diferente em determinadas regiões geográficas, por exemplo, o estudo de Silva-Rocha et al. realizado no Brasil em 2017 reportou que a levedura, *C. parapsilosis*, foi o principal microrganismo identificado nas unhas infetadas dos indivíduos (Silva-Rocha et al., 2017).

Tal como a literatura descreve, qualquer estudo epidemiológico apresenta uma correlação entre a OM e a idade do indivíduo. A idade superior a 60 anos, é um dos principais fatores que aumentam a predisposição do indivíduo a contrair OM (A. K. Gupta, Wang, Polla Ravi, et al., 2024; Sigurgeirsson & Baran, 2014). Os estudos de base populacional de Papini et al. (2015) e Dubljanin et al. (2017) demonstraram que a classe dos indivíduos com idade superior a 60 anos, possuía uma prevalência de OM maior que as restantes idades (Tabela 3) (Dubljanin et al., 2017; Papini et al., 2015).

**Tabela 3-** Prevalência de OM em indivíduos com mais de 60 anos de 2 estudos de base populacional.

<b>Amostra Total</b>	<b>Nº de indivíduos com OM</b>	<b>Nº de indivíduos com OM e idade &gt; 60 anos</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
8331	1183	511 (43,2%)	Papini et al., 2015
374	190	68 (35,8%)	Dubljanin et al., 2017

Em Portugal, foram realizados 2 estudos de base hospitalar com foco nos grupos de alto risco para OM: geriatria (Dias et al., 2011) e diabetes (Cunha et al., 2018). O estudo de Dias et al. (n=108) registou a DLSO (59.3%), a TDO (24.1%) e a SWO (4,6%), como os principais tipos de OM diagnosticadas (Dias et al., 2011). No estudo de Cunha et al., constatou-se que, dos 82 participantes, 41,5% foram diagnosticados com OM. No entanto, os resultados obtidos neste estudo podem ter sido influenciados por certas limitações na

amostra, como a idade média elevada dos participantes ( $\bar{x} = 75,3$  anos), a inclusão apenas de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e a maioria não ter esta doença devidamente controlada. Neste estudo, foi observada uma correlação entre esta patologia e um nível de escolaridade baixo dos pacientes, adicionalmente, a maioria dos indivíduos diagnosticados com OM (92.3%) não manifestou preocupação com o estado de saúde das suas unhas (Cunha et al., 2018). Ambos os estudos isolaram leveduras, *C. parapsilosis* e *C. albicans*, fungos não dermatófitos, *S. brevicaulis*, *Penicillium* spp. e *Cladosporium* spp., e fungos dermatófitos, *T. rubrum* e *Trichophyton interdigitale*, sendo estas últimas espécies, os principais agentes etiológicos da OM (Cunha et al., 2018; Dias et al., 2011)

A OM não é apenas um distúrbio estético das unhas, é um problema de saúde com sérias implicações na qualidade de vida dos indivíduos e que deve ser regularmente estudada para avaliar o seu impacto e evolução na população geral. De acordo com a literatura atual, cerca de 4% da população europeia estará provavelmente afetada por uma OM causada por um fungo dermatófito. Embora exista uma maior predisposição desta patologia nos indivíduos do sexo masculino, existem outros fatores, como a idade avançada e a presença de certas comorbilidades, como a diabetes, que comprovaram aumentar significativamente a prevalência da OM nestes indivíduos. Portugal é um país com uma população envelhecida e com uma alta prevalência de doenças crónicas, tornando assim a OM um problema comum na saúde dos portugueses. No entanto, é fundamental a realização de estudos de base populacional futuros, de forma a tirar as conclusões certas, não só sobre o perfil da patologia na população, mas também sobre quais as medidas a tomar para prevenir e tratar as pessoas (A. K. Gupta, Wang, Polla Ravi, et al., 2024; Sigurgeirsson & Baran, 2014).

### **2.3. Fatores de Risco**

A probabilidade de um indivíduo vir a sofrer de uma OM, depende de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo estes divididos em três grupos: fatores não modificáveis, fatores locais e fatores sistémicos.

#### **Fatores não modificáveis**

##### **Idade**

A idade é um dos fatores com maior influência na predisposição de um indivíduo vir a ter ou não OM. De acordo com as diretrizes britânicas, estima-se que cerca de 20% dos

indivíduos com mais de 60 anos e 50% dos indivíduos com mais de 70 anos virão a desenvolver um quadro de OM (Ameen et al., 2014). Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática, que analisou os fatores de risco associados a esta patologia, incluindo estudos publicados entre 1985 e 2022. Dos 108 estudos selecionados, 22 de base hospitalar foram submetidos a uma análise estatística que demonstrou que a idade avançada, apresenta um risco relativo (RR) significativamente superior: RR= 4,7 (95% IC: 4,4 - 4,9,  $p < 0,05$ ) (A. K. Gupta, Wang, Polla Ravi, et al., 2024). Assim, a população envelhecida encontra-se mais vulnerável à OM, devido ao compromisso do seu sistema imunitário e uma menor velocidade de crescimento das unhas, o que facilita a invasão dos agentes patogénicos na unidade ungueal (Dubljanin et al., 2017).

### **Sexo**

O sexo masculino está associado a um maior número de casos de OM (rácio médio homem/mulher= 1,6), provavelmente, devido a hábitos típicos deste grupo, como por exemplo, o uso prolongado de calçado fechado, a exposição a atividades físicas que aumentam a transpiração e o risco de trauma, e menor cuidado diário das unhas, quando comparados com o sexo feminino. Contudo, os hábitos comuns de cada sexo têm vindo a alterar-se ao longo dos anos, o que torna este fator menos preciso que os restantes associados à OM (Papini et al., 2015; Sigurgeirsson & Baran, 2014).

### **Predisposição genética**

A predisposição genética poderá estar associada a um risco elevado de infeção fúngica nas unhas. O estudo efetuado por Dubljanin et al. em 2017 verificou um aumento do risco significativo ( $p = 0,005$ ) de OM, quando um ou mais membros da família apresentava esta patologia (Dubljanin et al., 2017). A literatura também descreve que a OM provocada por *T. rubrum*, apresenta uma herança autossómica dominante em famílias, em que pelo menos 1 membro esteja infetado (Ameen et al., 2014).

Uma vez que se trata de uma doença infecciosa, acredita-se que os polimorfismos genéticos responsáveis pelo aumento da cronicidade da OM estejam localizados no sistema imunitário. O recetor Dectina-1 é expresso pelos macrófagos e pelas células dendríticas e é responsável por identificar a parede celular dos fungos dermatófitos e leveduras. O estudo de Gupta et al de 2014 (A. K. Gupta et al., 2014) verificou que uma família com uma alta suscetibilidade para candidíase vulvovaginal e OM, possuía um polimorfismo de nucleótido único (SNP) neste recetor, que codificava um codão STOP

precoce (A. K. Gupta et al., 2014). Como resultado, a eliminação da levedura pelos macrófagos e células dendríticas, estava comprometida tanto nos indivíduos homozigóticos, como também, nos indivíduos heterozigóticos, embora em menor intensidade (Adams et al., 2015; A. K. Gupta et al., 2014).

Contudo é essencial a realização de mais estudos para compreender melhor a relação e a influência de certos genes, com a capacidade dos fungos invadirem ou não a unha (Ameen et al., 2014).

## **Fatores locais**

### **Transpiração excessiva**

Os fungos são microrganismos que proliferam rapidamente em ambientes amenos, escuros e húmidos. As pessoas que transpiram excessivamente dos pés e utilizam um calçado fechado regularmente, sem qualquer produto antitranspirante, têm uma maior predisposição à OM, porque reúnem as condições favoráveis para a sua progressão (Thomas et al., 2010). Este facto constatou-se no estudo de Dubljanin et al. de 2017, que demonstrou uma associação significativa,  $p = 0,002$ , entre os indivíduos com transpiração excessiva e OM (Dubljanin et al., 2017).

### **Desporto**

As pessoas que praticam desporto têm uma tendência maior a ter OM, quando comparadas com a população geral, devido a várias características específicas associadas à atividade física. Os desportos de alta intensidade e velocidade, como a corrida, e os que exigem vários movimentos súbitos, como o ténis, o futebol ou a patinagem, muitas vezes provocam lesões nas unhas que facilitam a entrada dos agentes patogénicos na estrutura cutânea. Além disso, a prática de desportos que não requerem o uso de um calçado protetor, como por exemplo a ginástica ou a dança, expõem ainda mais as unhas a possíveis traumas. Por fim, temos a exposição destes indivíduos a situações, que proporcionam um ambiente mais húmido e propício para o crescimento dos fungos. Os casos mais comuns são o uso regular de vestuário sintético com elevada retenção de suor, a prática de desportos aquáticos, e o uso dos balneários (Ameen et al., 2014; Thomas et al., 2010).

### **Fatores sistêmicos**

Os fatores sistêmicos associados à OM, referem-se a doenças sistêmicas crônicas que prejudicam o sistema cardiovascular, o sistema imunitário, e/ou a própria estrutura da unha. Os diabéticos têm uma maior probabilidade de ter OM, uma vez que, a saúde das suas unhas encontra-se comprometida devido a uma má circulação sanguínea e uma baixa sensibilidade das regiões periféricas do corpo (neuropatia periférica). Os indivíduos imunodeprimidos, como por exemplo, os doentes com VIH/SIDA, os transplantados ou os que tenham sido submetidos a uma terapêutica citotóxica, não terão as defesas necessárias para combater qualquer microrganismo que invada a unidade ungueal. As doenças crônicas da pele e seus anexos, como a psoríase, muitas vezes afetam a integridade destas estruturas, facilitando assim a entrada e proliferação dos fungos (Ameen et al., 2014; Cunha et al., 2018; A. K. Gupta et al., 2017). A revisão sistemática de 2024 efetuada por Gupta et al., analisou 22 estudos de base hospitalar e concluiu que os indivíduos com os fatores sistêmicos presentes na **Tabela 4** apresentam um RR significativamente elevado ( $p < 0,05$ ) (A. K. Gupta, Wang, Polla Ravi, et al., 2024).

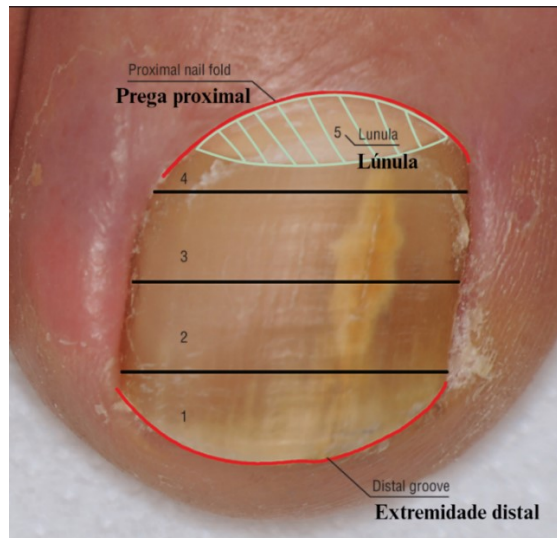
**Tabela 4-** Risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de alguns fatores sistêmicos associados à OM  
(Adaptado de Gupta et al, 2024).

<b><u>Fator Sistêmico</u></b>	<b><u>RR</u></b>	<b><u>95% IC</u></b>
<b>Osteartrose do joelho</b>	14,6	13.0-16,5
<b>Doença crónica venosa</b>	5,9	3,7-8,1
<b>Transplante renal</b>	4,7	3,3-6,5
<b>VIH/SIDA</b>	3,7	2,9-4,7
<b>Lúpus eritematoso</b>	3,1	1,2-6,3
<b>Diabetes</b>	2,8	2,4-3,3
<b>Hemodiálise</b>	2,8	1,9-4,0
<b>Psoríase</b>	1,6	1,2-2,1

## 2.4. Manifestações Clínicas

O quadro clínico de qualquer OM começa a partir do momento que o fungo invade a unha, através das suas portas de entrada: hiponíquio, cutícula, placa ungueal ou prega proximal. Quando o microrganismo entra na estrutura da unidade ungueal, é desencadeada uma resposta imunitária associada aos seguintes sinais clínicos: hiperqueratose ungueal, onicólise, paroníquia, alterações da cor e opacidade, espessamento e formação de ondulações ou dobras na placa ungueal e friabilidade. Embora estes sejam os sinais clínicos mais comuns associados a uma OM, a unha é uma estrutura anatómica difícil de analisar, uma vez que, qualquer alteração que ocorra, muitas vezes, só se torna evidente quando a patologia já se encontra num estadio mais avançado. Desta forma, foram criados sistemas de classificação, para auxiliar o diagnóstico diferencial da OM de outras onicopatias (Leung et al., 2020).

Para além do sistema de classificação que define sete tipos de OM, estas também podem ser classificadas através de um sistema de pontuação numérico, de acordo com o seu grau de severidade: ligeira, moderada ou grave. Em primeiro lugar, o profissional deverá determinar a percentagem afetada da área da unha delimitada pela prega proximal, as pregas laterais e o hiponíquio, para atribuir os pontos correspondentes: 1% a 10%, 1 ponto; 11% a 25%, 2 pontos; 26% a 50%, 3 pontos; 51% a 75%, 4 pontos; >75%, 5 pontos. Os pontos obtidos da área afetada são multiplicados pela pontuação calculada sobre a proximidade da infeção à matriz ungueal. Neste caso a placa ungueal é dividida transversalmente em quatro partes idênticas, enumeradas desde a extremidade distal até à prega proximal (*Figura 9*). Os pontos são atribuídos de acordo com o alcance da infeção, ou seja, 1 ponto se esta estiver na primeira divisão, 2 pontos, se chegar até à segunda divisão, e assim sucessivamente. Uma pontuação de 5 é conferida apenas se a infeção atingir a matriz ungueal e envolva o desaparecimento da lúnula. Por fim são adicionados 10 pontos na presença de sinais de alteração da cor ou se houver mais de 2 mm de hiperqueratose subungueal. Este sistema de classificação considera os seguintes intervalos de pontos para cada grau de severidade de OM: < 5 pontos, ligeira; 6 a 15, moderada; 16 a 35, grave (Carney et al., 2011; Queller & Bhatia, 2015).



**Figura 9**-Exemplificação da divisão da unha em 4 partes para a avaliação da proximidade da OM à matriz ungueal (Adaptado de Carney et al., 2011 e criado com www.Biorender.com).

Uma OM não devidamente tratada pode chegar a um estadiu mais grave e severo com conseqüências prejudiciais para o bem-estar do doente, tais como, dor, agravamento da saúde mental, dificuldade em andar, no caso das OM dos membros inferiores, e invasão para a pele glabra nas zonas próximas à OM, originando assim micoses cutâneas como a *tinea pedis* (Chanyachailert et al., 2023).

## 2.5. Etiologia

A unha humana, tal como os restantes anexos cutâneos, encontra-se colonizada por vários tipos de microrganismos. Estes seres vivos podem ser considerados comensais, caso não apresentem qualquer ameaça para o seu hospedeiro, ou patogênicos, se comprometerem a saúde do ser humano. Os fungos são um dos microrganismos presentes na microbiota da unha e de outras regiões anatómicas. Embora não sejam, normalmente, considerados agentes patogênicos perigosos para o Homem, estes seres vivos são responsáveis por infecções ligeiras a graves, cutâneas, subcutâneas ou até mesmo sistêmicas. A OM é um exemplo de uma infecção cutânea fúngica, uma vez que, os microrganismos invadem apenas as camadas queratinizadas superficiais da unidade ungueal (Thambugala et al., 2024).

Os fungos são microrganismos planctônicos, ou seja, encontram-se livremente dispersos no meio ambiente, no entanto, acredita-se que, tal como as bactérias, estes sejam capazes de formar comunidades multicelulares aderentes a superfícies, designadas de biofilmes. A formação de biofilmes beneficia os microrganismos ao protegê-los das respostas imunitárias do hospedeiro e ao aumentar a virulência e a resistência aos

antimicrobianos (A. K. Gupta, Daigle, et al., 2016). Vários estudos já demonstraram que existem espécies fúngicas capazes de formar biofilmes, sendo algumas destas espécies conhecidas como agentes patogênicos comuns de OM (

**Tabela 5).** Deste modo, é importante a realização de testes micológicos para determinar qual o fungo responsável pela OM e se, eventualmente, a espécie fúngica se encontra na forma de biofilme. A presença destas comunidades na superfície da unha, implica a adoção de abordagens terapêuticas mais agressivas e eficazes, que garantam a erradicação da OM (A. K. Gupta, Daigle, et al., 2016; Leung et al., 2020).

A etiologia da OM é definida pela relação entre o agente patogênico fúngico e as características do hospedeiro e do meio ambiente, que influenciam a invasão do microrganismo na unha. O fungo poderá ser classificado como fungo filamentosso dermatófito, não dermatófito ou leveduriforme, contudo, as espécies dermatófitas, tal como *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, são denominadas de agentes primários da OM, por serem capazes de invadir e proliferar na placa ungueal de unhas saudáveis (Cañete-Gibas & Wiederhold, 2023). Por outro lado, as OM provocadas por fungos leveduriformes ou filamentosos não dermatófitos, ocorrem, apenas, se a estrutura da unha tiver sido danificada previamente, visto que, estas espécies não têm qualquer mecanismo que permite invadir a unidade ungueal (Cañete-Gibas & Wiederhold, 2023; Leung et al., 2020; Moreno & Arenas, 2010; Thambugala et al., 2024).

**Tabela 5-** Exemplos de espécies fúngicas, associadas a OM, capazes de formar biofilmes (Adaptado de A. K. Gupta et al., 2016).

<b>Tipo de fungo</b>	<b>Espécie</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
<b>Filamentoso dermatófito</b>	<i>T. rubrum</i>	Costa-Orlandi et al., 2014
	<i>T. mentagrophytes</i>	
<b>Filamentoso não dermatófito</b>	<i>A. fumigatus</i>	Mowat et al., 2009
	<i>Fusarium</i> spp.	Sav et al., 2018
<b>Leveduriforme</b>	<i>C. albicans</i>	Ramage et al., 2009
	<i>Rhodotorula</i> spp.	Jarros et al., 2022
	<i>Trichosporon asahii</i>	Cordeiro et al., 2021

### 2.5.1. Fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos

Os dermatófitos pertencem a uma das principais famílias da ordem Onygenales, a Arthrodermataceae. Atualmente esta família é composta por 9 géneros: *Arthroderma*, *Ctenomyces*, *Epidermophyton*, *Guarromyces*, *Lophophyton*, *Microsporum*, *Nannizzia*, *Paraphyton* e *Trichophyton*. Os fungos pertencentes aos géneros *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Nannizzia*, são os microrganismos considerados como os agentes primários de micoses superficiais no ser humano (Chanyachailert et al., 2023). Para além da sua classificação taxonómica, os dermatófitos podem ser agrupados em 3 grupos, de acordo com o seu habitat primário: antropofílicos, zoofílicos e geofílicos. Os dermatófitos antropofílicos colonizam o ser humano e são transmitidos horizontalmente, originando infeções crónicas não inflamatórias, mas difíceis de tratar. Como exemplo tem-se *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *T. violaceum* e *E. floccosum*. As espécies zoofílicas, tal como, *Microsporum canis*, *Trichophyton bulbosum*, *Trichophyton equinum* e *T. mentagrophytes*, embora estejam associadas a animais, podem transmitir-se aos seres humanos. Por fim, os fungos geofílicos, pertencem, maioritariamente, aos géneros *Arthroderma* e *Nannizzia*, e encontram-se, sobretudo, em reservatórios terrestres. Um indivíduo que entre em contacto com um dermatófito zoofílico ou geofílico, irá desencadear uma resposta imunitária exacerbada, acompanhada de uma infeção com sinais inflamatórios, mas com uma boa resposta terapêutica (Cañete-Gibas & Wiederhold, 2023; Chanyachailert et al., 2023; Dubljanin et al., 2024).

Os dermatófitos são fungos pluricelulares queratinolíticos, com uma alta afinidade a estruturas ricas em queratina como a pele, cabelo e unhas. Após entrarem em contacto com estas estruturas, os primeiros obstáculos a serem ultrapassados, por estes microrganismos, serão as barreiras cutâneas físicas e químicas (suor e péptidos antimicrobianos). Ao superarem estas barreiras, os fungos iniciam a sua colonização em três passos: adesão, germinação e invasão. O primeiro passo garante a fixação do fungo na região infetada, através de proteínas presentes na sua superfície celular. Após reunir as condições necessárias, o fungo começa a germinar, ou seja, a sua unidade estrutural básica, a hifa, desenvolve-se. Por fim, o microrganismo liberta enzimas queratinolíticas (protéases) para metabolizarem a queratina em nutrientes essenciais para o desenvolvimento e proliferação do fungo, como por exemplo oligopeptídeos, para as áreas adjacentes (Ciesielska et al., 2021; Deng et al., 2023; Thambugala et al., 2024).

Os fungos filamentosos não dermatófitos são microrganismos pluricelulares que se encontram, maioritariamente, no solo, como microrganismos saprófitas ou comensais na

superfície da pele e unhas do ser humano. Ao contrário dos dermatófitos, estes fungos propagam-se mais facilmente em tecidos intercelulares não queratinizados, como a mucosa oral, nasal e ocular, uma vez que estes não produzem proteases, exceto *Neoscytalidium dimidiatum* (formalmente *Scytalidium dimidiatum*). No entanto, quando as camadas superficiais de estruturas ricas em queratina encontram-se comprometidas, estes microrganismos, muitas vezes, tornam-se a causa etiológica de uma infecção como a OM. Deste modo, os fungos não dermatófitos são considerados microrganismos oportunistas, uma vez que só conseguem invadir e colonizar a placa ungueal, após esta ter sido previamente danificada no decorrer duma patologia, um evento traumático ou uma infecção fúngica dermatófito (A. K. Gupta, Summerbell, et al., 2021; A. K. Gupta, Wang, Cooper, et al., 2024).

Durante o diagnóstico micológico de uma OM, se for isolado algum fungo não dermatófito, a partir de amostras de unhas infetadas, será necessário classificar o microrganismo, de acordo com o seu nível de patogenicidade, para perceber se é ou não a causa da OM em questão. A **Tabela 6** mostra que o fungo pode ser classificado como contaminante, comensal, colonizador saprófita transitório, colonizador secundário persistente, invasor sucessivo ou invasor primário. Os fungos não dermatófitos mais associados a casos de OM pertencem aos seguintes géneros: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Alternaria*, *Scopulariopsis*, *Exophiala* e *Neoscytalidium* (Cañete-Gibas & Wiederhold, 2023; A. K. Gupta, Summerbell, et al., 2021; A. K. Gupta, Wang, Cooper, et al., 2024; Nenoff et al., 2014).

**Tabela 6-** Descrição das categorias associadas ao nível de patogenicidade dos fungos filamentosos não dermatófitos presentes na unha humana.

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
<b>Contaminante</b>	O fungo deposita-se na superfície da unha aleatoriamente. Não existe atividade patogénica	A. K. Gupta, Wang, Cooper, et al., 2024
<b>Comensal</b>	O fungo prolifera na unha sem causar infecção	
<b>Colonizador saprófito transitório</b>	Os dermatófitos na unha destroem e produzem nutrientes que permitem a colonização dos fungos não dermatófitos na unidade ungueal, durante um curto período	
<b>Colonizador secundário persistente</b>	Os dermatófitos na unha destroem e produzem nutrientes que permitem a colonização dos fungos não dermatófitos na unidade ungueal, durante um longo período	
<b>Invasor sucessivo</b>	Atividade patogénica do fungo não dermatófito condicionada pela presença de um dermatófito	
<b>Invasor primário</b>	O fungo é o agente patogénico primário da OM	

### 2.5.2. Fungos leveduriformes

Os fungos leveduriformes, são seres vivos unicelulares que desempenham um papel fundamental como agentes comensais na microbiota intestinal, oral, vaginal e cutânea do ser humano. As espécies de *Candida* são as leveduras mais frequentes na microbiota da pele e dos seus anexos cutâneos, contudo, em certos indivíduos, estas podem adquirir o comportamento de um microrganismo oportunista e provocar infeções locais ou até mesmo sistémicas (Andrés & Alexandro, 2020; Caetano et al., 2023).

A seguir aos fungos filamentosos dermatófitos, as leveduras são consideradas os agentes patogénicos mais comuns, identificados em OM. As principais leveduras isoladas, nos casos de OM provocadas por fungos leveduriformes, são *C. albicans* e *C. parapsilosis*, seguidas por *Candida krusei*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. Estes microrganismos podem ser classificados como agentes etiológicos primários, quando o hospedeiro se trata de um indivíduo imunodeprimido, ou secundários, quando o indivíduo possui comorbilidades (diabetes, doença vascular periférica, trauma ungueal crónico, desnutrição, tabagismo e idade jovem ou avançada) que aumentam a sua predisposição

para a OM provocada por *Candida* spp. Para além destas leveduras, existem outras espécies, embora menos comuns, capazes de infetar a superfície da unha, tais como, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Cystobasidium minutum* (formalmente *Rhodotorula minuta*), *Trichosporon beigeli*, *T. asahii* e *Cutaneotrichosporon mucooides* (formalmente *Trichosporon mucooides*) (Andrés & Alexandro, 2020; Cañete-Gibas & Wiederhold, 2023; Polvi et al., 2015).

## 2.6. Diagnóstico

Para a identificação adequada de um caso de OM, é necessário a realização de dois tipos de diagnósticos: clínico e laboratorial.

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico de uma OM deve iniciar-se com a recolha de informação sobre o histórico familiar do doente, para verificar se existe qualquer fator de risco associado a esta infeção fúngica, e os sinais e sintomas clínicos que tenha experienciado. De seguida, o clínico deverá realizar um exame observacional dermatoscópico, que neste caso, como se realiza na unha, denomina-se de onicoscopia. Esta técnica utiliza ferramentas que permitem uma observação mais detalhada dos elementos da unidade ungueal, e a identificação de sinais clínicos da OM, como a hiperqueratose subungueal, onicolise, descoloração na superfície e espessamento da placa ungueal (Leung et al., 2020; Lipner et al., 2022).

Atualmente, a inteligência artificial (IA), tem revelado ser uma ferramenta com um grande potencial na área da Medicina, principalmente no diagnóstico de doenças. Em 2018, o estudo de Han et al., demonstrou a capacidade da IA no diagnóstico da OM, através da utilização de dois programas criados e treinados, com uma base de dados de imagens de OM clinicamente diagnosticadas (Han et al., 2018). Os resultados obtidos pelos programas foram promissores e provaram que a IA é uma ótima ferramenta para complementar o diagnóstico clínico da OM. Contudo, é necessário a realização de mais estudos para otimizar os programas, de forma que realizem um diagnóstico mais rigoroso e consigam diferenciar esta patologia de outras onicopatias (Lim et al., 2021).

Embora um diagnóstico clínico positivo seja um forte indício da presença de uma OM, não é suficiente para determinar como definitivo. A associação com um diagnóstico laboratorial, através da realização de testes micológicos, é recomendada para confirmar, não só a presença da infeção fúngica, como também, para identificar o agente patogénico,

e assim escolher uma terapêutica mais direcionada. As características do doente, a experiência do clínico, o preço, e o tempo até obter os resultados, são exemplos de fatores a ter em consideração durante a escolha do teste para realizar o diagnóstico laboratorial da OM (Falotico & Lipner, 2022; Lipner et al., 2022).

A maioria das onicopatias são casos de OM. No entanto, como a unha é uma estrutura anatómica com uma gama limitada de manifestações clínicas, muitos distúrbios ungueais apresentam sintomas semelhantes. Por isso, é essencial realizar um diagnóstico diferencial cuidadoso para evitar tratamentos inadequados que podem ser ineficazes ou até prejudiciais para o paciente.

Conhecer certas características da OM, como o facto de afetar mais as unhas dos pés do que as das mãos e ser raro afetar todas as 20 unhas, facilita a diferenciação da OM em relação a outras onicopatias. O exame dermatoscópico observacional, realizado não apenas nas unhas, mas também na pele, couro cabeludo e região genital, pode confirmar se a condição é, de facto, uma OM. Para tornar o diagnóstico diferencial mais prático, o estudo de Rigopoulos et al. (2018) resumiu quatro tipos de OM (DSLO, SWO, PSO e TDO) e os distúrbios ungueais com os quais elas mais se assemelham, indicando quais devem ser considerados no diagnóstico diferencial. (Tabela 7) (Falotico & Lipner, 2022; Rigopoulos et al., 2018).

**Tabela 7-** Patologias que devem ser diferenciadas durante o diagnóstico de uma OM.

<b>Tipo de OM</b>	<b>Patologias Semelhantes</b>
<b>DLSO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psoríase</li> <li>▪ Lichen planus</li> <li>▪ Dermatite de contacto</li> <li>▪ Trauma</li> <li>▪ Sarna norueguesa</li> <li>▪ Doença viral</li> <li>▪ Onicólise de origem múltipla</li> <li>▪ Paroníquia congénita</li> <li>▪ Acroceratose paraneoplásica de Bazex e Dupre</li> <li>▪ Doença de Bowen</li> </ul>
<b>SWO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Granulação de queratina</li> <li>▪ Leuconíquia</li> </ul>
<b>PSO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psoríase</li> <li>▪ Leuconíquia</li> <li>▪ Intoxicação por arsénio ou tálio</li> </ul>
<b>TDO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psoríase</li> <li>▪ Onicogrifose</li> <li>▪ Desalinhamento congénito ou adquirido da placa ungueal</li> </ul>

### **Diagnóstico Laboratorial**

Para que seja confirmada uma OM laboratorialmente, o profissional de saúde deverá identificar a presença de hifas, determinar a viabilidade do fungo e identificar a espécie. Quando o clínico escolhe o teste micológico para o diagnóstico, um dos aspetos ponderado é a precisão do teste. Para avaliar a precisão de qualquer teste laboratorial, o clínico tem de saber interpretar os valores referentes à sensibilidade e especificidade de cada teste, para que, desta forma, seja prestado o melhor cuidado de saúde possível ao doente. A sensibilidade de um teste é a sua capacidade de identificar um resultado positivo, perante a presença de uma infeção, por outro lado, a especificidade identifica a ausência de uma infeção, como um resultado negativo. Quanto maior for o valor da sensibilidade e da especificidade de um teste, mais preciso ele será no diagnóstico. Embora estes parâmetros variem significativamente entre os testes micológicos, a escolha do mais apropriado, para cada caso, depende do local e tipo de infeção.

Um diagnóstico laboratorial correto, para além de otimizar a eficácia, também garante uma intervenção farmacêutica mais segura, evitando que o paciente fique exposto a terapêuticas de longa duração, reações adversas medicamentosas e também interações

com possíveis regimes terapêuticos habituais (Ghannoum et al., 2018; Shreffler & Huecker, 2023; Thambugala et al., 2024; Thomas et al., 2010).

A análise micológica da amostra biológica pode ser realizada através de metodologias clássicas (microscopia direta com hidróxido de potássio (KOH) e exame cultural), moleculares (PCR) e ainda histológicas (histopatologia). Devido à variedade de testes micológicos disponíveis para o diagnóstico laboratorial da OM, o clínico, muitas vezes, combina dois ou mais testes, para que seja alcançado um resultado com uma alta precisão. A combinação mais comum é a microscopia direta com KOH e o exame cultural, esta associação permite a confirmação de uma OM e a identificação e determinação da viabilidade da espécie fúngica (Falotico & Lipner, 2022; Ghannoum et al., 2018; Thomas et al., 2010).

Para que os testes micológicos serem realizados, é fundamental um procedimento de colheita correto das amostras biológicas e que tenha conhecimento e experiência em como colher as amostras biológicas. O profissional de saúde deve assegurar que, durante a colheita, não ocorra qualquer contaminação e seja recolhida amostra suficiente para o exame micológico, pois um procedimento de colheita inadequado, em qualidade ou quantidade, pode levar a um diagnóstico incorreto (Ghannoum et al., 2018).

### **Colheita da amostra**

O primeiro passo consiste na limpeza da zona de recolha com água, sabão e uma solução de álcool a 70%, para reduzir a probabilidade de contaminação por microrganismos comensais e/ou do meio ambiente, e remover qualquer produto que possa estar na superfície da unha (pomadas, cremes, pós, vernizes), que comprometa depois o crescimento dos fungos no teste micológico. Caso o paciente esteja a fazer alguma terapêutica antifúngica tópica ou sistémica, esta terapêutica poderá, também, influenciar os resultados nos testes micológicos, pelo que deverá ser interrompida 2 a 4 semanas antes da recolha da amostra biológica (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012; Shemer et al., 2009; Singal & Khanna, 2011).

Após a limpeza, o clínico deverá fazer a extração da região alterada da unha, o mais perto possível da prega proximal, sem magoar o doente. As hifas que estejam presentes na zona da extremidade distal da unha, são menos viáveis para crescerem *in vitro*, por isso, quanto mais longe a amostra tiver sido recolhida da extremidade distal, mais fiáveis serão os resultados obtidos. A amostra pode ser obtida com o uso de corta unhas, no caso dos fungos estarem em camadas mais profundas, curetas dermatológicas, para raspar e

remover resíduos subungueais ou superficiais, e brocas, permitindo um melhor acesso às regiões junto à prega proximal. Para a colheita, deverá ser utilizada a ferramenta disponível mais apropriada, contudo, a literatura descreve que as amostras recolhidas com brocas, estão associadas a diagnósticos laboratoriais mais precisos (Shemer et al., 2009). Para aumentar a precisão do diagnóstico é aconselhado colher entre 8 e 10 fragmentos ungueais (Westerber & Voyack, 2013). A colheita da amostra biológica envolve um treino especializado nas técnicas de recolha e um conhecimento detalhado sobre a patogénese da OM, pelo que é aconselhado a ser o clínico e/ou o laboratório a efetuar a colheita da amostra biológica, não devendo ser aceites amostras recolhidas pelo próprio doente (Lipner et al., 2022).

A amostra biológica deve ser transportada o mais rápido possível para o laboratório, num recipiente estéril ou num sistema de embrulho de papel limpo. Durante o seu transporte e armazenamento, a amostra deve permanecer num local seco para evitar o crescimento descontrolado de espécies fúngicas ou bacterianas (Eisman & Sinclair, 2014; Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012; A. K. Gupta & Simpson, 2013; Shemer et al., 2009; Singal & Khanna, 2011).

### **Microscopia direta com KOH**

A microscopia direta com KOH, considerada como o teste micológico convencional da OM, baseia-se na observação da amostra numa solução de 5 a 40% de KOH, através da objetiva 40x de um microscópio. A função do reagente KOH é digerir os queratinócitos, de forma a facilitar a pesquisa de componentes fúngicos, como por exemplo as hifas ou artrósporos. Quanto menor forem as dimensões da amostra utilizada, menor será a percentagem de KOH da solução necessária, e mais rápido será o tempo da reação. De forma a otimizar este teste, têm sido adotadas algumas inovações, tais como, a microscopia de campo escuro, o uso de corantes como o calcoflúor branco, para diferenciar melhor as hifas com fluorescência, e a adição de clorazol preto E ao KOH, para aumentar a sensibilidade e custo-benefício do teste. A microscopia direta com KOH demora apenas alguns minutos a efetuar e não é dispendiosa, contudo, não identifica a espécie fúngica, têm uma baixa sensibilidade, especialmente com os fungos filamentosos não dermatófitos, é limitada pela experiência do profissional, e no caso do uso do corante calcoflúor branco, só é possível a observação através de um microscópio de fluorescência (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012; A. K. Gupta & Simpson, 2013; Haghani et al., 2013).

## Exame Cultural

O exame cultural permite identificar a espécie fúngica e determinar a sua viabilidade, porém os seus níveis de sensibilidade são muito variáveis e cerca de 40% dos casos são falsos negativos (Falotico & Lipner, 2022).

Para realizar este teste, são inoculados 2 meios de cultura diferentes, esmagando a amostra ao longo do meio, de forma a promover o crescimento das espécies fúngicas. Um dos meios é o Sabouraud simples, que permite o crescimento de qualquer tipo de fungo, enquanto o outro, trata-se de um meio Sabouraud seletivo para os fungos filamentosos dermatófitos, uma vez que possui na sua composição a cicloheximida, uma substância inibidora de crescimento dos fungos considerados contaminantes- as leveduras e os fungos filamentosos não dermatófitos. Para impedir o crescimento de possíveis bactérias contaminantes, ambos os meios de cultura incluem dois antibióticos, cloranfenicol e gentamicina, incorporados na sua composição. As culturas são colocadas numa estufa de 25 a 30°C durante 3 a 4 semanas, sendo vigiadas semanalmente (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012).

Após o período de incubação, é observado o desenvolvimento, macroscópico e microscópico, das colónias fúngicas formadas. Ao avaliarmos estas características, é possível fazer uma identificação presuntiva sobre a espécie fúngica isolada.

A observação macroscópica de um exame cultural, consiste na avaliação da sua cor, textura, forma, velocidade de crescimento e formação de qualquer outra estrutura. Os fungos leveduriformes, por serem seres unicelulares que crescem entre 24 a 72 horas dias, em temperaturas até 37°C. As colónias destes fungos, geralmente, têm uma forma esférica ou oval, com uma superfície lisa e brilhante. Os fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos são microrganismos pluricelulares com estruturas mais complexas, pelo que, levam mais tempo, até 4 semanas, a crescerem (Tchernev et al., 2013). Em relação à temperatura, ambos são viáveis em meios entre 26 a 32°C, contudo, alguns fungos filamentosos não dermatófitos, como *Aspergillus* spp., são conhecidas por tolerarem temperaturas elevadas, entre 37°C até 42°C, no caso de *A. fumigattus*. Após o tempo de incubação, ao observarmos uma cultura de um fungo filamentoso, é possível distinguir duas regiões distintas: o micélio aéreo e o micélio vegetativo. O micélio aéreo corresponde ao conjunto de hifas à superfície do meio, responsáveis pela reprodução do fungo, enquanto o micélio vegetativo representa o grupo de hifas que sustentam o fungo, ao absorverem os nutrientes disponíveis no meio. Ambos os micélios variam em cor e textura, de acordo com a espécie fúngica. O micélio aéreo, normalmente, tem uma textura

aveludada pigmentada, quando ocorre a formação de esporos, enquanto o micélio vegetativo poderá ter um aspeto liso ou enrugado, com a cor correspondente às suas hifas vegetativas (Chandler, 2022; Parija, 2012; Tchernev et al., 2013; Vyzantiadis et al., 2012).

A análise microscópica baseia-se na avaliação da morfologia das hifas, esporos e outras estruturas do fungo, evidenciadas pelo método de coloração azul de lactofenol (LPCB). As células fúngicas leveduriformes são redondas ou ovais e apresentam-se muitas vezes em processo de gemulação (conidiogénese blástica). Algumas espécies fúngicas leveduriformes, como *C. albicans*, são consideradas polimórficas, por alterarem a sua forma, consoante as condições do meio. Normalmente, quando estes fungos apresentam segmentos semelhantes a hifas, pseudohifa, existe uma grande possibilidade dessa espécie ser o agente patogénico de uma micose (Chandler, 2022). Para os fungos filamentosos dermatófitos e não dermatófitos, são observadas hifas, geralmente, com 2 a 10 µm de largura, septadas ou não, caso não tenham paredes transversais, e o tipo de estrutura de reprodução assexuada (Chandler, 2022; Parija, 2012; Tchernev et al., 2013; Vyzantiadis et al., 2012).

Se tiver ocorrido crescimento nos dois meios de cultura, é provável que o agente patogénico seja um fungo filamentoso dermatófito. Nestes casos, podem ser utilizados meios de cultura específicos, como o agar de glucose de batata e o agar de ureia, para determinar a espécie. Se apenas tiver ocorrido crescimento no meio de Sabouraud simples, é possível que o agente patogénico seja uma levedura ou um fungo filamentoso não dermatófito. No entanto, antes de determinar que, efetivamente, o agente etiológico da OM não se trata de um fungo dermatófito, deverão ser recolhidas 3 amostras extras para inocular três novas culturas de Sabouraud simples. Se se observar o mesmo fungo e a ausência do crescimento de qualquer fungo dermatófito, é confirmada a etiologia da OM (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012).

## PCR

A técnica da PCR consiste na amplificação exponencial de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN), através do uso de *primers* específicos, que delimitam a região a ser copiada, e uma enzima que replique as novas cadeias, a DNA polimerase. A criação desta técnica revolucionou a área da biologia molecular e tornou o diagnóstico de várias patologias mais preciso. A sua aplicação como diagnóstico laboratorial da OM, revelou ser uma opção mais rápida, segura e fiel na identificação do agente patogénico

fúngico. A PCR permite identificar os fungos filamentosos dermatófitos, não dermatófitos e *Candida* spp., a partir de amostras recolhidas da unha do doente ou de colónias de culturas micológicas. Os resultados da PCR são menos suscetíveis a serem falsos negativos, e demoram apenas 24 a 48 horas a obterem-se (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012).

Para além desta técnica, existe uma variante mais avançada e rápida, a PCR em tempo real ou PCR quantitativa (qPCR), que permite a quantificação da expressão genética ao longo do procedimento, através da medição das variações da concentração de fluorescência. Durante a quantificação do ADN amplificado, a qPCR não distingue fragmentos de ADN de células mortas ou vivas, deste modo, para que seja apenas amplificado ADN de células viáveis, é necessário a utilização do corante *propidium monoazide* (PMA). O PMA impede a amplificação de ADN de células mortas, ao remover fragmentos de ADN alterados durante a purificação. Desta forma, a expressão genética que for quantificada durante a qPCR, poderá ser utilizada para avaliar a viabilidade do fungo. Embora a qPCR forneça informação mais detalhada sobre a espécie fúngica, é necessário equipamentos e técnicos especializados para a sua execução (A. K. Gupta et al., 2018; Y. Wang et al., 2022).

Contudo, tanto a PCR como a qPCR ainda apresentam um risco, embora menor, de potenciais resultados falsos positivos, devido a contaminações que possam ocorrer durante o procedimento laboratorial ou por amplificação de ADN de células não viáveis. Ambas as técnicas não diferenciam as espécies fúngicas patogénicas das comensais e são as mais dispendiosas, quando comparadas com os restantes testes micológicos (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012; A. K. Gupta et al., 2018).

## **Histopatologia**

A histopatologia é o único teste micológico que não exige a limpeza da unha antes da colheita da amostra. Para este teste são recolhidos fragmentos de maiores dimensões da placa ungueal, que de seguida são preservados e fixados numa solução de formalina tamponada a 10%. De forma que a manipulação dos fragmentos seja mais fácil, são utilizados reagentes como KOH, ácido tricloroacético a 5% ou Tween-40 a 10%, para tornarem estes mais maleáveis (Stephen et al., 2015). Após 24 horas, os fragmentos da placa ungueal, encontram-se desidratados e prontos a ser incorporados para serem cortados em secções finas, cerca de 5 µm, utilizando um instrumento laboratorial apropriado, o *microtome*. Estas secções são de seguida coradas, durante 24 a 48 horas,

com ácido periódico de Schiff (PAS), para evidenciar qualquer hifa que esteja presente. A histopatologia identifica componentes fúngicos, distingue os fungos por tipo, mas, não determina a viabilidade do agente patogénico (A. K. Gupta et al., 2020). Uma particularidade deste teste micológico é a sua aplicação no diagnóstico diferencial da OM de outras onicopatias semelhantes, como a psoríase ungueal (Falotico & Lipner, 2022; Grover & Khurana, 2012).

### **Vantagens e desvantagens**

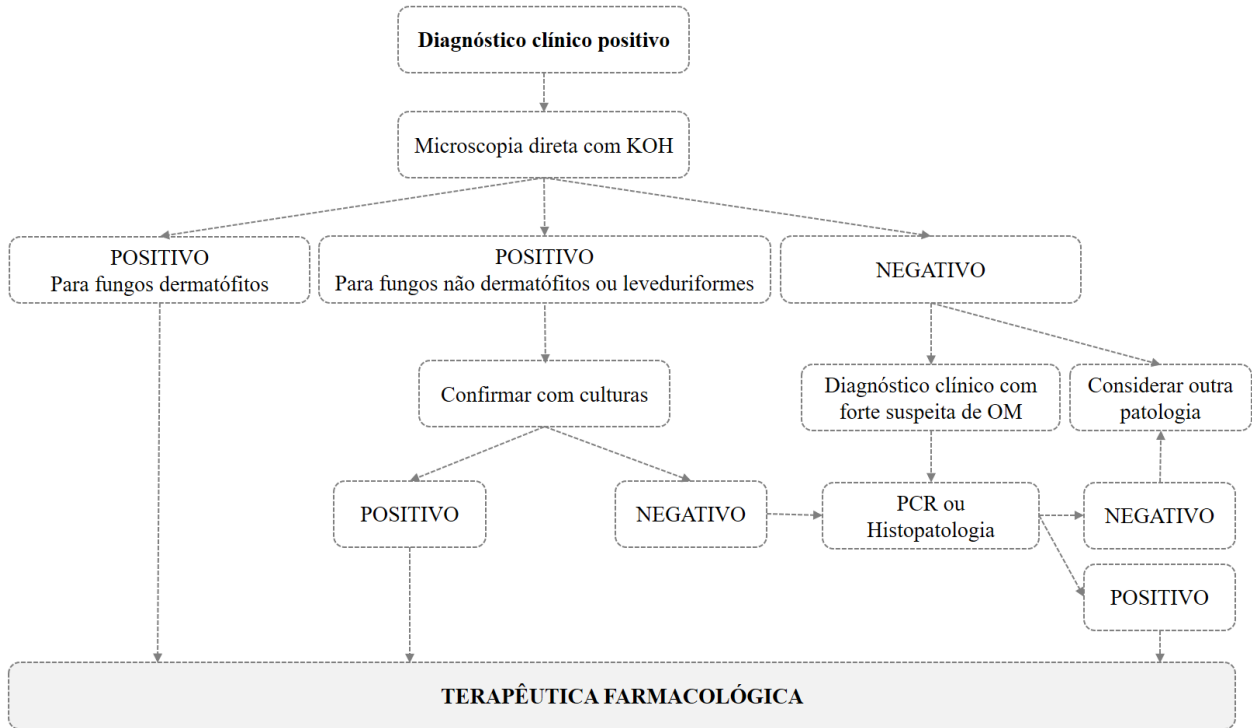
Apesar de existirem várias variantes que condicionam a escolha do teste micológico a utilizarem cada caso de OM, o ideal seria utilizar um único teste que determinasse a identidade e viabilidade do agente patogénico fúngico, não fosse dispendioso, e tivesse os níveis de sensibilidade e especificidade elevados. Embora não exista um teste que cumpra todos estes parâmetros, os testes micológicos disponíveis, embora tenham algumas limitações, desempenham um papel fundamental no diagnóstico da OM (Falotico & Lipner, 2022; A. K. Gupta et al., 2020; Lipner et al., 2022).

A **Tabela 8** resume as principais qualidades e limitações de cada teste micológico disponível para o diagnóstico laboratorial da OM.

**Tabela 8-** Características gerais dos testes micológicos laboratoriais (Adaptado de Falotico & Lipner, 2022).

<u>Teste</u>	<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u>	<u>Duração</u>	<u>Sensibilidade   Especificidade Média (%) (Intervalo)</u>
<b>Microscopia direta com KOH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procedimento rápido e prático</li> <li>▪ Económico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baixa sensibilidade</li> <li>▪ Operador dependente</li> <li>▪ Não identifica o fungo nem a sua viabilidade</li> </ul>	Minutos a horas	61 (44-100)   95 (75-100)
<b>Cultura micológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Precisão elevada</li> <li>▪ Identifica o fungo e a sua viabilidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevada ocorrência de resultados falsos negativos;</li> <li>▪ Suscetível a contaminações</li> </ul>	3 a 4 semanas	56 (29-82)   99 (83-100)
<b>PCR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poucos falsos negativos</li> <li>▪ Identifica o fungo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispendioso</li> <li>▪ Suscetível a contaminação</li> <li>▪ Equipamento específico</li> <li>▪ Não avalia a viabilidade do fungo: (exceto no PCR em tempo real)</li> </ul>	24 a 48 h	85-100   94-100
<b>Histopatologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distingue OM de outras onicopatias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Operador dependente</li> <li>▪ Equipamento específico</li> <li>▪ Não identifica o fungo nem a sua viabilidade</li> </ul>	Dias	84 (61-93)   89 (44-100)

A **Figura 10** esquematiza uma possível abordagem durante o diagnóstico laboratorial de uma OM.



**Figura 10-** Exemplo de um fluxograma para o diagnóstico laboratorial da OM (Adaptado de Grover & Khurana, 2012, Lipner et al., 2022 e Westerber & Voyack, 2013).

## 2.7. Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da OM são a erradicação das espécies fúngicas, a recuperação da unidade ungueal e a prevenção de reinfeções. Contudo, atingir uma cura completa desta patologia é difícil, uma vez que tem regimes terapêuticos longos, 12 a 18 meses, dependendo da velocidade de crescimento das unhas do doente, e o sucesso do tratamento é influenciado por vários fatores. Atualmente, as opções de tratamento da OM são diversas e incluem terapêuticas farmacológicas tópicas, sistêmicas ou combinadas, e terapêuticas não farmacológicas, como o uso de lasers especializados e dispositivos médicos, bem como a remoção parcial ou total da unha. A escolha do tratamento depende das características da OM – incluindo o tipo, os sintomas, a extensão e a gravidade da infecção – e das condições do paciente, como a presença de comorbilidades, o uso de medicação regular e a situação financeira (Christenson et al., 2018; A. K. Gupta et al., 2018; A. K. Gupta, Daigle, et al., 2016; Nenoff et al., 2023; Simón, 2019; Yau et al., 2018).

Durante a escolha da terapêutica, o profissional de saúde deverá explicar e alertar o paciente de que o tratamento da OM pode durar de meses a anos. A adesão à terapêutica é fundamental para uma maior eficácia, e devem ser seguidas medidas durante e após o tratamento para prevenir a transmissão da infecção e recorrências. A cura de uma OM pode ser classificada como micológica, clínica ou completa. A cura micológica é definida por resultados negativos na microscopia direta com KOH e no exame cultural. A cura clínica ocorre quando não há comprometimento significativo da placa ungueal, ou quando há uma melhoria superior a 50% nas manifestações clínicas. A cura completa refere-se à combinação da cura micológica com uma infecção residual limitada a até 10% da placa ungueal, ou com o crescimento saudável da superfície da unha. A autoridade americana *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) consideram um caso de OM curado apenas com uma cura completa (A. K. Gupta, Venkataraman, et al., 2021; A. K. Gupta & Studholme, 2016; Yousefian et al., 2024)

### **2.7.1. Terapêutica farmacológica**

A terapêutica farmacológica é a opção convencional para o tratamento de qualquer tipo de micose, e consiste no uso de fármacos antifúngicos. Os AF podem ser classificados como agentes fungistáticos, se inibirem reversivelmente a replicação das células fúngicas, ou fungicidas, se eliminarem definitivamente o fungo. O local e mecanismo de ação, também são outros critérios utilizados para classificar os AF, sendo as principais classes os azóis, as equinocandinas, os polienos e os análogos de pirimidina. Os AF comercializados podem apresentar-se sobe formas farmacêuticas tópicas (cremes, loções, géis, sprays, soluções cutâneas ou vernizes), formas orais ou intravenosas. A variedade de AF, tanto em termos de ação como de formulação farmacêutica, permite ajustar a terapêutica de acordo com o tipo de infecção fúngica diagnosticada (Campoy & Adrio, 2017; Carmo et al., 2023; Thambugala et al., 2024).

A terapêutica farmacológica da OM poderá ser tópica, sistêmica ou combinada, dependendo do grau de severidade da infecção e do próprio doente. Os AF utilizados podem atuar por diversos mecanismos, nomeadamente, na biossíntese do ergosterol, como é o caso dos azóis, alilaminas e morfolininas, na biossíntese das proteínas (ex. os oxaboróis), e nos vários processos intercelulares (ex. as hidroxiporidonas). O conhecimento do mecanismo e do espectro de ação desses AF permite ao profissional de

saúde escolher a terapêutica farmacológica mais adequada a ser implementada. (Campoy & Adrio, 2017; A. K. Gupta et al., 2018).

#### **2.7.1.1. Antifúngicos inibidores da biossíntese do ergosterol**

O ergosterol é um esteroide responsável pelo controlo de processos osmóticos e atividades enzimáticas, e pela manutenção da integridade e fluidez da membrana celular fúngica. O papel fundamental do ergosterol na fisiologia do fungo e a sua ausência nas células humanas, faz com este seja um excelente alvo terapêutico para os AF, pois consegue-se atingir uma terapêutica eficaz e segura (Singh et al., 2022).

##### **2.7.1.1.1. Azóis**

Os azóis são agentes fungistáticos que atuam na biossíntese do ergosterol como inibidores não competitivos da enzima  $14\alpha$ -demetilase citocromo P450 dependente. Inibindo esta enzima, impedem a síntese do ergosterol, conduzindo à acumulação na célula fúngica de lanosterol e esteróis intermediários, que são tóxicos para o fungo. A acumulação deste esteroide vai desencadear uma alteração da fluidez, aumento da permeabilidade e rutura das cadeias fosfolipídicas da membrana celular, que, posteriormente, impedirá o crescimento e replicação do fungo (Campoy & Adrio, 2017; Singh et al., 2022).

Esta classe de AF divide-se em dois grupos: imidazóis e triazóis. O grupo dos imidazóis (tioconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) foi o primeiro a ser desenvolvido e demonstrou uma ação prevalente sobre as espécies de *Candida*, como *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Os efeitos secundários, como a elevada toxicidade e as interações medicamentosas destes fármacos, conduziram ao desenvolvimento dos triazóis. Os triazóis da primeira geração (itraconazol e fluconazol) revelaram um espetro de ação mais amplo (*Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* spp. e *Aspergillus* spp.) e uma maior segurança quando comparados com os imidazóis. A baixa eficácia sobre outros agentes patogénicos como *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp. e *Mucorales* spp, bem como o aumento progressivo da sua resistência antifúngica, levou ao desenvolvimento dos triazóis de segunda geração (posaconazol, voriconazol e efinaconazol). Ao contrário dos restantes azóis, a segunda geração de triazóis apresenta uma ação fungicida e um maior espetro de ação, incluindo *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Mucorales* spp. e *C. neoformans*. O efinaconazol tem a particularidade de ter um maior efeito sobre espécies fúngicas filamentosas dermatófitas (*T. rubrum* e *T. mentagrophytes*), não dermatófitas (*Fusarium*

spp.) e leveduriformes (*Candida* spp.), associadas a infecções fúngicas cutâneas (Campoy & Adrio, 2017; Serdaliyeva et al., 2022).

Os azóis utilizados na **terapêutica tópica** da OM são as soluções cutâneas de tioconazol a 28% e de efinaconazol a 10%. Atualmente, a solução cutânea de efinaconazol a 10% apenas se encontra autorizada pela FDA (Ameen et al., 2014; Simón, 2019; Yousefian et al., 2024).

As soluções cutâneas, como a de efinaconazol, são desenvolvidas para penetrar mais facilmente nas camadas de queratina da placa ungueal em comparação com formulações de verniz antifúngico. Devido às suas propriedades hidrofóbicas, baixa tensão superficial e alta afinidade pela queratina, essas soluções conseguem veicular concentrações eficazes de AF até as camadas mais profundas da unha, onde o fungo patogênico costuma residir. Não obstante, embora as soluções cutâneas frequentemente mostrem melhor penetração e distribuição na placa ungueal em estudos comparativos, a eficácia pode variar conforme o tipo de onicomicose e o uso regular e adequado do produto. (Ameen et al., 2014; Campoy & Adrio, 2017; A. K. Gupta & Talukder, 2021; Yau et al., 2018; Yousefian et al., 2024). A aplicação destas formas farmacêuticas não exige qualquer preparação prévia da unha infetada; o paciente pode aplicar uma camada, diretamente na superfície da unha, duas vezes ao dia, durante um período de 12 meses (Ameen et al., 2014; Campoy & Adrio, 2017; A. K. Gupta & Talukder, 2021; Yau et al., 2018; Yousefian et al., 2024).

Na **terapêutica sistêmica** da OM os azóis indicados são o itraconazol e o fluconazol (Ameen et al., 2014; Simón, 2019; Yousefian et al., 2024).

O itraconazol, apresenta um largo espectro de ação, no entanto, está recomendado para os casos de OM causadas por fungos filamentosos não dermatófitas ou por *Candida* spp. O AF acumula-se nos tecidos cutâneos, atingido concentrações elevadas nestas regiões anatómicas. Para manter concentrações ótimas de itraconazol nas unhas infetadas, pode aplicar-se um regime terapêutico sequencial ou intermitente. A terapia intermitente consiste em intercalar o tratamento com períodos de pausa, em que o paciente interrompe a administração do medicamento. No caso do itraconazol, um regime intermitente envolve a administração diária de 400 mg do AF durante uma semana, seguida por três semanas de pausa. Para a onicomicose nas unhas das mãos, recomenda-se dois ciclos de terapia intermitente; para as unhas dos pés, recomenda-se quatro ciclos. Se for escolhida a terapia sequencial, o regime recomendado é de 200 mg diários durante 12 semanas. (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013).

Em relação à farmacocinética do itraconazol, a sua absorção está fortemente influenciada pelo pH gástrico. O itraconazol é um fármaco lipofílico, o que significa que a sua solubilidade e absorção no trato gastrointestinal são melhoradas em ambiente ácido. Quando o estômago está mais ácido, como acontece após a ingestão de alimentos, o itraconazol dissolve-se mais facilmente, favorecendo a sua absorção. Por isso, recomenda-se que o paciente tome o antifúngico após as refeições, por outro lado, o uso de medicamentos que alteram o pH gástrico, como antiácidos ou inibidores da bomba de prótons (IBP), pode prejudicar a absorção do itraconazol. Os antiácidos neutralizam o ácido gástrico, o que reduz a solubilidade do AF e diminui a sua absorção. Da mesma forma, os IBP, que inibem a produção de ácido no estômago, elevam o pH gástrico, dificultando a dissolução do itraconazol e comprometendo a sua biodisponibilidade. Para garantir a melhor absorção possível, é aconselhável que, caso o paciente esteja a tomar medicamentos que neutralizem ou inibam a produção de ácido gástrico, como os antiácidos ou IBP, haja um intervalo de pelo menos duas horas entre a administração desses medicamentos e a toma do itraconazol. Isso permite que o ambiente gástrico se estabilize num pH mais ácido antes da ingestão do AF, promovendo uma melhor solubilização e absorção do fármaco (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013).

Além disso, o itraconazol é conhecido por interagir com diversos medicamentos, em particular com benzodiazepinas, estatinas e varfarina, devido à sua ação como inibidor da enzima CYP3A4. Como o itraconazol pode afetar o metabolismo de outros fármacos que também são substrato dessa enzima, o uso concomitante com esses medicamentos deve ser cuidadosamente monitorizado para evitar potenciais efeitos adversos ou interações perigosas (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013).

A indicação do fluconazol na terapêutica sistêmica da OM resume-se a duas situações: falência da terapêutica de terbinafina e itraconazol numa OM dermatófitas nas unhas do pé ou quando há contraindicações destes fármacos para o tratamento de OM nas unhas da mão. O regime terapêutico consiste na administração semanal de uma dose única de 150 mg de fluconazol, durante 6 a 9 meses, para os casos de OM nas unhas da mão, ou 9 a 18 meses, nas unhas do pé. O fluconazol, por ser um fármaco com um tempo de semi-vida longo, não necessita mais do que uma toma por semana, para manter a sua concentração em valores ótimos. Este aspeto é uma vantagem para aumentar a adesão do doente à terapêutica, porém, implica uma maior duração do tratamento, quando comparada com a dos outros AF. A absorção do fluconazol, ao contrário do itraconazol, não depende do pH gástrico. No entanto, este AF por ser um inibidor das enzimas

CYP3A4 e CYP2C9, também está associado a interações medicamentosas, logo, tem que se ter em consideração os doentes que façam medicação com corticosteroides, ciclosporina, benzodiazepinas, estatinas e a varfarina, entre outros substratos daquelas enzimas (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013, 2020; Sahadevan, 2023).

#### 2.7.1.1.2. Alilaminas e Morfolinas

As alilaminas, incluindo a terbinafina, e as morfolinas, como a amorolfina, foram introduzidas nos tratamentos antifúngicos nos anos 1980 e 1990, respetivamente, sendo ambas as classes amplamente usadas desde então para o tratamento de onicomicoses.

A **terbinafina** atua como fungicida inibindo a enzima esqualeno epoxidase (*ERG1*), essencial para a biossíntese do ergosterol, levando à acumulação de esqualeno, o que prejudica a integridade da membrana fúngica. A amorolfina, por sua vez, pode agir de maneira fungicida ou fungistática dependendo da concentração utilizada (em concentrações mais altas, geralmente atua de forma fungicida), do tipo de fungo alvo, e da fase de crescimento em que o fungo se encontra. Ela inibe duas enzimas, a esterol redutase (*ERG24*) e a esterol isomerase (*ERG2*) e tal como ocorre com a terbinafina, a inibição destas enzimas impede a biossíntese do ergosterol e uma consequente acumulação do precursor C14-demetil-lanosterol que interfere na integridade da membrana fúngica (Campoy & Adrio, 2017; Carmo et al., 2023).

Em relação ao espectro de ação destes AF, a terbinafina é eficaz sobretudo nos fungos filamentosos dermatófitos (*T. rubrum* e *T. mentagrophytes*) e não dermatófitos (*Aspergillus* spp. e *Fusarium* spp.). A amorolfina apresenta atividade fungicida contra os fungos *C. albicans* e *T. mentagrophytes* (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013; Patil & Tekade, 2024).

A principal indicação da terbinafina é no tratamento sistémico de casos de OM de origem dermatófica. A posologia recomendada é de 250 mg diários durante 6 semanas para OM nas unhas das mãos, ou 12 semanas para OM nas unhas dos pés. Devido à sua natureza lipofílica, a terbinafina distribui-se e concentra-se na pele e seus anexos, como as unhas. A sua concentração na unha é detetável uma semana após o início do tratamento e pode persistir por até seis meses após a cura da OM. A terbinafina inibe a isoenzima CYP2D6, o que pode interferir no metabolismo de medicamentos que dependam dessa enzima, como, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou betabloqueadores. Assim, se o paciente estiver a tomar

qualquer um desses medicamentos, o regime terapêutico deve ser ajustado ou considerar outro AF oral (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013; Patil & Tekade, 2024).

A **amorolfina** é utilizada no tratamento tópico da OM na forma de verniz medicamentoso a 5%. Deve ser aplicada semanalmente, durante 6 meses se a unha infectada for da mão, ou 12 meses se a infecção for na unha do pé. Este AF tem a particularidade de permanecer na placa ungueal por até 14 dias após o fim do regime terapêutico. Essa característica permite manter o efeito antifúngico da amorolfina na unha, recentemente curada, reduzindo assim o risco de reinfeção (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013).

Antes de aplicar o verniz antifúngico, é recomendado que os pacientes raspem a camada superficial da unha infectada com uma lima descartável, a fim de reduzir a espessura da placa ungueal e facilitar a penetração do produto. Em seguida, deve-se limpar a superfície raspada com álcool 70%, para desengordurar e secar a placa ungueal. O paciente deve seguir estes passos sempre que aplicar uma nova camada de verniz antifúngico. Além disso, para evitar contaminações, é importante higienizar as mãos antes e após a aplicação do verniz e utilizar instrumentos descartáveis (A. K. Gupta et al., 2013; Yau et al., 2018).

A **Figura 11** esquematiza a biossíntese do ergosterol na membrana das células fúngicas e os locais de ação onde as classes antifúngicas, azóis, alilaminas e morfolinas, atuam.

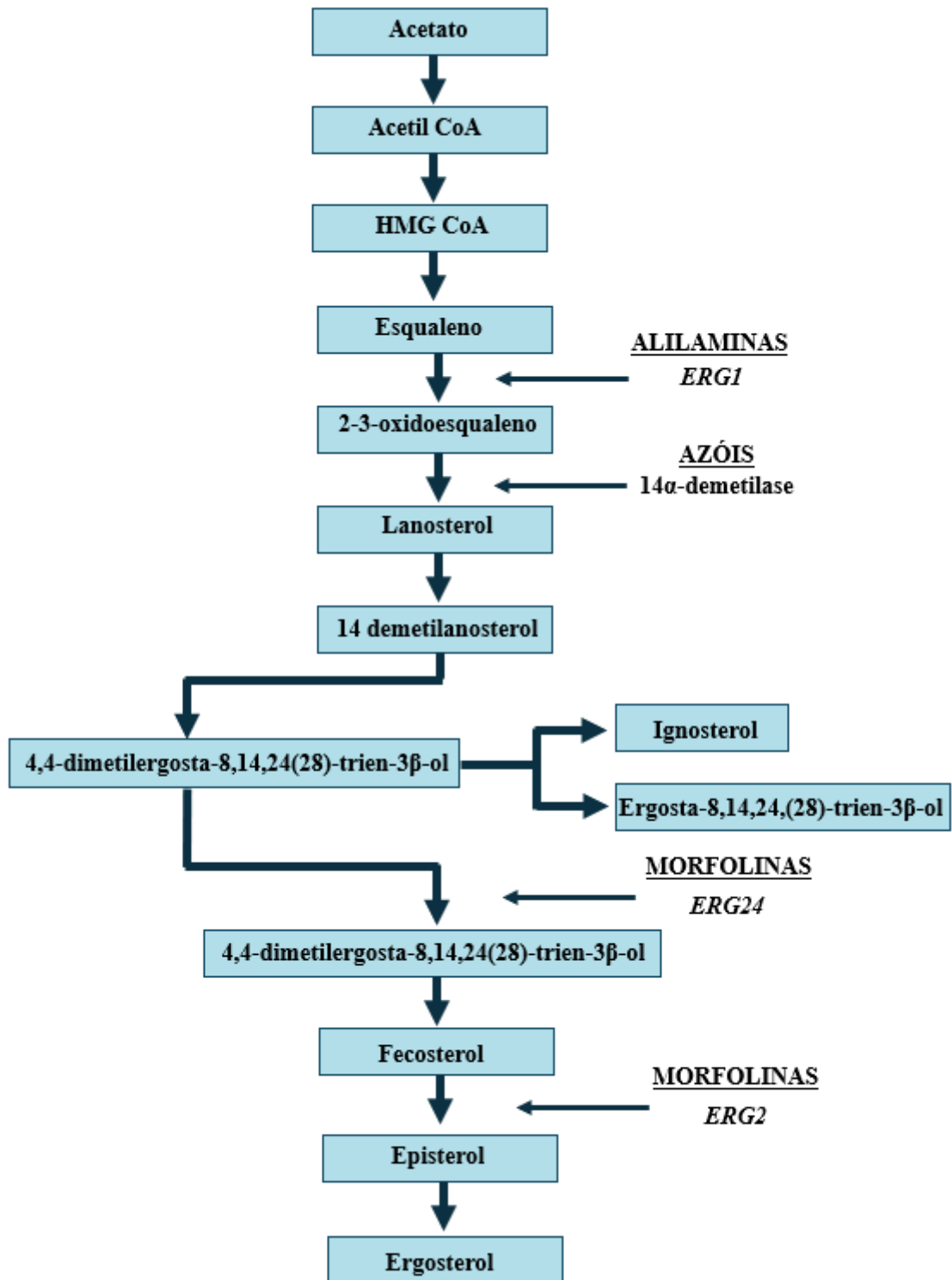


Figura 11- Esquema da biossíntese do ergosterol na membrana celular fúngica, com o local de ação das classes dos AF (Adaptado de A.K. Gupta et al., 2020).

### 2.7.1.2. Antifúngicos inibidores da biossíntese de proteínas- Oxaboróis

O **tavaborol** é um fungicida do grupo dos oxaboróis, que atua inibindo a biossíntese de proteínas. Ele bloqueia a enzima leucil-tRNA-sintetase, impedindo o transporte de aminoácidos para o ribossoma, o que interrompe o crescimento e a replicação das células fúngicas (Campoy & Adrio, 2017; Poulakos et al., 2017).

O tavaborol atua sobre espécies fúngicas filamentosas não dermatófitas (como *Fusarium* spp.) e fungos leveduriformes (*Candida* spp.). No entanto, a sua maior atividade é contra as espécies fúngicas filamentosas dermatófitas, nomeadamente, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* (Campoy & Adrio, 2017).

O tavaborol foi autorizado apenas pela FDA, na forma de solução cutânea a 5%, para o tratamento tópico da OM. Assim como o efinaconazol, a solução cutânea de tavaborol a 5%, também apresenta um mecanismo de penetração na placa ungueal superior ao dos vernizes antifúngicos. Esta solução deve ser aplicada duas vezes ao dia durante 1 ano, sem necessidade de qualquer procedimento prévio por parte do paciente (Ameen et al., 2014; Campoy & Adrio, 2017; A. K. Gupta & Talukder, 2021; Yau et al., 2018; Yousefian et al., 2024).

### 2.7.1.3. Antifúngicos que atuam em vários processos intercelulares-Hidroxi piridonas

Na classe das hidroxipiridonas, temos o ciclopirox, um AF com uma atividade fungicida predominante, devido à sua alta afinidade por cátions metálicos trivalentes. Isso faz com que o ciclopirox iniba a atividade de enzimas dependentes de metais, responsáveis por processos como: produção de energia celular, síntese de proteínas e ácidos nucleicos, absorção de nutrientes e degradação de produtos intercelulares tóxicos. Além da sua atividade antifúngica, o ciclopirox também apresenta propriedades anti-inflamatórias, ao inibir a cascata do ácido araquidônico, interferindo na síntese de prostaglandinas e leucotrienos nos granulócitos polimorfo nucleares (A. K. Gupta et al., 2013; Subissi et al., 2010).

O **ciclopirox** é um AF com um amplo espectro de ação contrae diferentes espécies de fungos filamentosos dermatófitos (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *E. floccosum*), não dermatófitos (*Aspergillus* spp., *S. brevicaulis*, *F. solani*) e leveduras (*Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Sacchromyces cerevisiae*). Devido ao seu complexo mecanismo de ação, a probabilidade de os fungos desenvolverem resistências

é baixa, o que significa que o uso frequente do ciclopirox não compromete a sua eficácia a longo prazo (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013; Tabara et al., 2015)

Este antifúngico está disponível na forma de um verniz medicamentoso a 8%. Assim como o verniz de amorolfina a 5%, é indicado para o tratamento tópico da OM, com o mesmo regime terapêutico: aplicação uma vez por semana durante 6 a 12 meses, dependendo da localização da infecção. Como se trata de um verniz medicamentoso, é necessário preparar a unha antes da aplicação, conforme descrito anteriormente (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013; Tabara et al., 2015; Yau et al., 2018).

#### **2.7.1.4. Vias de administração**

##### **2.7.1.4.1. Tópica**

A terapêutica farmacológica tópica é recomendada para casos ligeiros a moderados de OM, geralmente do tipo DLSO ou SWO com uma extensão máxima de 50% da superfície da unha e sem envolvimento da matriz ungueal. Também está indicada em casos de OM que afetam até 3 ou 4 unhas e para pacientes mais jovens, devido à maior velocidade de crescimento das unhas (Falotico et al., 2022; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017; Leung et al., 2020; Nenoff et al., 2023).

A eficácia de uma monoterapia antifúngica tópica contra uma OM é principalmente limitada pela dificuldade de penetração do fármaco na estrutura da placa ungueal. Esta é composta por camadas firmes e compactas de queratina, unidas por ligações fortes de dissulfeto de hidrogénio, formando uma barreira física que dificulta a entrada dos AF tópicos e a manutenção da concentração ótima necessária, para erradicar o fungo na unidade ungueal. Além disso, a natureza hidrofílica da unha dificulta a penetração de moléculas antifúngicas lipofílicas e de elevado peso molecular, o que pode reduzir em até 1000 vezes a concentração do fármaco, desde a superfície até à base da unha (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013; Nenoff et al., 2023; Patil & Tekade, 2024; Yadav et al., 2022; Yousefian et al., 2024).

Os vernizes medicamentosos e as soluções cutâneas são formulados para superar esses obstáculos e otimizar a terapêutica farmacológica tópica, promovendo o transporte dos AF pela estrutura ungueal da unha, por veiculação transungueal. Os vernizes medicamentosos são a formulação tópica mais utilizada no tratamento da OM, pois, ao serem aplicados na superfície da unha infetada, formam uma camada aderente que ajuda a manter a concentração do AF na unidade ungueal, contribuindo para a eliminação das espécies antifúngicas e prevenindo recidivas prevenções de futuras recorrências. Além

disso, essas formas farmacêuticas evitam a perda de água através da unha, o que podia favorecer a germinação de outras espécies fúngicas (Ameen et al., 2014; A. K. Gupta et al., 2013; Nenoff et al., 2023; Patil & Tekade, 2024; Queirós et al., 2022; Yadav et al., 2022).

Os efeitos secundários são geralmente leves, limitando-se a reações locais como rubor, prurido, ardor ou eritema na unha tratada e nas áreas circundantes (A. K. Gupta et al., 2013; Yousefian et al., 2024).

A terapêutica farmacológica tópica beneficia o paciente por ter efeito localizado, reduzindo a possibilidade de efeitos secundários sistêmicos e interações com outros medicamentos. Contudo, a duração do tratamento é superior à da terapêutica farmacológica sistêmica e a sua eficácia depende da adesão e do cumprimento adequado do regime terapêutico pelo paciente (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2013; Patil & Tekade, 2024; Polvi et al., 2015; Yadav et al., 2022; Yousefian et al., 2024).

#### **2.7.1.4.2. Sistêmica**

Os fármacos comercializados com indicação para a terapêutica sistêmica da OM são administrados apenas por via oral. Esta terapêutica é utilizada, na ausência de contraindicações, em casos de OM moderadas a graves que envolvem a matriz ungueal, afetam múltiplas unhas e comprometem mais de 50% da superfície ungueal. Também é considerada a segunda linha terapêutica para os casos de falência do tratamento tópico ao fim de seis meses de aplicação correta. (Falotico et al., 2022; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017; Leung et al., 2020; Nenoff et al., 2023).

A terapêutica antifúngica oral está associada a uma taxa mais alta de cura das OM, com regimes terapêuticos mais curtos do que os da terapêutica tópica, tornando-se, portanto, o tratamento preferido para a maioria dos doentes. No entanto, ao contrário do tratamento tópico, o uso de AF orais está associado a um maior risco de efeitos adversos, incluindo hepatotoxicidade, e pode causar interações medicamentosas significativas em terapêuticas crônicas de idosos, diabéticos ou indivíduos imunocomprometidos. Antes de iniciar o tratamento sistêmico, é essencial avaliar a função renal e hepática do doente, pois, caso haja comprometimento desses órgãos, o profissional de saúde pode ser obrigado a ajustar ou até mesmo alterar a terapêutica, ou até mesmo alterá-la (Ameen et al., 2014; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017, 2018; Leung et al., 2020; Nenoff et al., 2023; Patil & Tekade, 2024; Yousefian et al., 2024).

Os efeitos secundários da terapêutica oral têm um impacto mais significativo no doente, em comparação com a terapêutica tópica, podendo até levar à interrupção do tratamento. A **Tabela 9** apresenta os efeitos secundários comuns de cada AF utilizado na terapêutica oral (A. K. Gupta et al., 2020; Yau et al., 2018).

A utilização desta terapêutica durante a gravidez e período de amamentação é contraindicada, pois os AF são eliminados pelo leite materno e nenhum deles é classificado pela FDA como categoria A. A terbinafina é classificada como categoria B, o itraconazol, como categoria C e o fluconazol, como categoria D (A. K. Gupta et al., 2020; Yau et al., 2018).

**Tabela 9-** Efeitos secundários associados aos AF orais utilizados no tratamento da OM (Adaptado de Yau et al., 2018).

<b><u>AF</u></b>	<b><u>Efeitos secundários comuns</u></b>
<b>Terbinafina</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Desconforto abdominal</li><li>▪ Anorexia</li><li>▪ Artralgia</li><li>▪ Diarreia</li><li>▪ Dispepsia</li><li>▪ Cefaleia</li><li>▪ Mialgia</li><li>▪ Náuseas</li><li>▪ Erupção cutânea</li><li>▪ Urticária</li></ul>
<b>Itraconazol</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dor abdominal</li><li>▪ Diarreia</li><li>▪ Dispneia</li><li>▪ Cefaleia</li><li>▪ Hipocaliemia</li><li>▪ Náusea</li><li>▪ Erupção cutânea</li><li>▪ Alterações do paladar</li><li>▪ Vômitos</li></ul>

<u>AF</u>	<u>Efeitos secundários comuns</u>
<b>Fluconazol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desconforto abdominal</li> <li>▪ Diarreia</li> <li>▪ Flatulência</li> <li>▪ Cefaleia</li> <li>▪ Náuseas</li> <li>▪ Erupção cutânea</li> </ul>

#### 2.7.1.4.3. Combinada

A terapêutica farmacológica combinada é indicada para casos graves de OM ou para doentes com fatores de risco, como idade avançada e diabetes, que dificultam a erradicação da infecção fúngica. O uso simultâneo de AF tópicos e orais proporciona um tratamento com maior potencial de ação, sem comprometer a segurança do doente (Falotico et al., 2022; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017; Leung et al., 2020; Nenoff et al., 2023).

Este tipo de terapêutica tem mostrado resultados promissores no tratamento da OM, especialmente quando a monoterapia é limitada por fatores como a biodisponibilidade ou resistência antifúngica. A combinação de AF tópicos e orais promove um efeito sinérgico sobre o espectro e potencial de ação da terapêutica, aumentando a probabilidade de cura e melhorando a tolerabilidade e segurança do doente. A terapêutica combinada pode ser paralela (com uso simultâneo de AF tópicos e orais), ou sequencial. No caso de falha terapêutica com monoterapia, é recomendada a administração paralela, enquanto a administração sequencial é indicada nos casos de resposta farmacológica lenta.

Embora ainda não existam regimes terapêuticos padronizados, a literatura apresenta estudos e ensaios clínicos sobre a combinação do verniz de amorolfina a 5% com terbinafina ou itraconazol, mostrando benefícios clínicos superiores em comparação com as monoterapias orais antifúngicas (Feng et al., 2017). Contudo, muitos desses estudos não foram conduzidos com rigor metodológico, o que questiona a validade dos seus resultados. Além disso, não houve acompanhamento a longo prazo após o tratamento, em comparação com os estudos das monoterapias antifúngicas aplicadas na OM (Ameen et al., 2014; Yau et al., 2018; Yousefian et al., 2024).

Embora a terapêutica farmacológica combinada seja uma excelente opção para aumentar a eficácia do tratamento da OM, sem comprometer a saúde e bem-estar do paciente, a falta de ensaios clínicos randomizados adequados limita a sua utilização na prática clínica. O custo elevado da administração de dois fármacos e o risco de interações medicamentosas adicionais tornam essa abordagem mais indicada como segunda linha de tratamento de doentes com um mau prognóstico ou em casos de resistência (Ameen et al., 2014; Yau et al., 2018; Yousefian et al., 2024).

### **2.7.2. Terapêutica não farmacológica**

Embora a terapêutica farmacológica seja a abordagem convencional para tratar a OM, ela possui limitações, como os efeitos adversos, a dificuldade de penetração do fármaco na unha e a longa duração do tratamento. Para superar esses obstáculos e otimizar o processo de cura, outras opções terapêuticas têm sido avaliadas (A. K. Gupta et al., 2017). Técnicas de laser, a remoção parcial ou total da unha por métodos físicos ou químicos, e o uso de dispositivos médicos são procedimentos que podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com terapias farmacológicas antifúngicas (Ameen et al., 2014).

#### **2.7.2.1 Técnicas de laser**

A utilização de técnicas de laser para o tratamento da OM, é uma abordagem promissora e vantajosa, pois não apresenta efeitos secundários significativos e oferece uma duração de tratamento menor em comparação com os antifúngicos (AF). O mecanismo de ação do laser baseia-se em reações fototérmicas, ou seja, o fungo é destruído por fototermólise induzida pelo calor emitido pela radiação laser. Os dispositivos emitem radiação em comprimentos de onda específicos, com capacidade de penetrar a estrutura ungueal infetada e serem absorvidos pelos fungos. Para otimizar a eficácia, o tempo de emissão da radiação é ajustado de modo a concentrar o calor nas células fúngicas antes que ele seja dissipado para os tecidos próximos, evitando danos nos tecidos circundantes (Aggarwal et al., 2020; Falotico & Lipner, 2022; A. K. Gupta et al., 2018, 2020).

Atualmente, os lasers autorizados para o tratamento da OM são os Nd: Yag lasers, com comprimentos de onda de 532 nm, 1064 nm e 1320 nm, e os lasers Q switched, com comprimento de onda de 1064 nm. Alternativas como os lasers dióxido de carbono e de

díodo de 870 nm e 930 nm, estão em fase de estudo para avaliar o seu efeito. No entanto, ainda não há um regime padrão estabelecido para o uso do laser no tratamento da OM. O tratamento normalmente requer várias sessões ao longo de até 19 meses, dependendo da gravidade da infecção. Embora estudos clínicos indiquem a segurança do uso de laser em doentes com OM, faltam ensaios clínicos suficientes para avaliar a eficácia destes dispositivos na erradicação fúngica. Os ensaios clínicos que existem, são limitados, sem acompanhamento pós-tratamento adequado, identificação clara do tipo e não identificaram qual de OM, ou dados sobre regime utilizado e a taxas de cura micológica ou completa (Aggarwal et al., 2020; Falotico & Lipner, 2022).

O tratamento da OM com técnicas de laser é geralmente recomendado para doentes que apresentam contraindicações ao uso de AF tópicos ou orais. por contraindicações. Entretanto, a falta de evidência robusta sobre a sua eficácia, os regimes de tratamento prolongados e o custo elevado, tornam o laser uma opção terapêutica menos procurada (Aggarwal et al., 2020; Falotico & Lipner, 2022; A. K. Gupta et al., 2018, 2020).

#### **2.7.2.2. Terapia fotodinâmica**

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma abordagem terapêutica amplamente indicada para os casos de queratose actínica, mas o seu potencial no tratamento da OM tem sido estudado. A PDT utiliza um agente fotossensibilizante, como ácido 5-aminolevulínico, metilaminolevulinato ou azul de metileno, que é aplicado na área infetada da unha. As células fúngicas absorvem este agente, que quando exposto à luz visível ou ultravioleta, gera espécies reativas de oxigénio (ROS) e radicais livres, induzindo a apoptose celular. A PDT pode ser combinada com AF para reforçar o controlo da infecção e acelerar o processo de cura, embora essa opção dependa das condições financeiras do doente, já que, tal como as técnicas de laser, a PDT tem um custo elevado (A. K. Gupta et al., 2019, 2020; Yousefian et al., 2024).

Em geral, tanto as técnicas de laser como a PDT são bem toleradas pelos pacientes. Os efeitos secundários associados são ligeiros e localizados, incluindo edema, eritema, dor leve, ardor e pele seca (Aggarwal et al., 2020).

#### **2.7.2.3. Remoção da unha**

A remoção da unha é uma estratégia terapêutica não farmacológica, utilizada para separar a placa ungueal do leito através de técnicas físicas (cirúrgicas) ou químicas. Este procedimento pode ser parcial ou total, conforme a gravidade da infecção fúngica. No

entanto, a remoção completa da unha é geralmente uma última opção, pois a perda da contração no leito ungueal pode aumentar o risco de que a unha nova, ao crescer, encrave. Em certos casos de OM, a remoção da unha pode ser suficiente para controlar a infecção, mas é recomendada a sua combinação com AF, para potencializar o sucesso terapêutico (Aggarwal et al., 2020; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017, 2020; Pandhi & Verma, 2012).

A remoção física da unha é realizada com um instrumento conhecido por elevador de Freer e pode ser executada por via proximal ou distal. Na abordagem proximal, o elevador é inserido na base do leito ungueal, e, com leve pressão, a placa ungueal é separada. Na via distal, o instrumento é colocado na prega proximal e a placa é empurrada em direção à falange distal. Antes do procedimento, é administrada anestesia local com lidocaína a 1% no dedo afetado, frequentemente acompanhada de epinefrina para prolongar a analgesia e reduzir o sangramento. Não obstante, o uso de epinefrina deve ser evitado em pacientes com histórico de doenças trombóticas ou hipertensão arterial descontrolada. Após a remoção física da unha, o risco de infecções bacterianas secundárias aumenta, especialmente nas unhas dos pés, sendo recomendada a irrigação com uma solução antisséptica durante o procedimento, e adoção de cuidados preventivos. Este procedimento é contraindicado em doentes com distúrbios vasculares periféricos, doença vascular do colagénio, diabetes *mellitus*, alterações da hemostasia, infecção ou inflamação aguda da unidade ungueal ou das regiões adjacentes (Aggarwal et al., 2020; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017, 2020; Pandhi & Verma, 2012).

A remoção química da unha utiliza pomadas com ureia a 40% ou ureia a 20% com 10% de ácido salicílico a 10%, que dissolvem as ligações entre a placa e o leito ungueal. Antes de aplicar a pomada na unha infetada, as áreas circundantes são protegidas com fita adesiva para evitar irritação. A pomada é então aplicada diretamente na placa ungueal, que é envolvida em fita hipoalergénica para garantir o contacto contínuo. Após 1 a 2 semanas, a unha torna-se macia e as suas ligações enfraquecem, facilitando assim a sua remoção parcial ou total com o auxílio de um elevador de Freer e corta-unhas. (Aggarwal et al., 2020; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017, 2020; Pandhi & Verma, 2012).

Após a remoção da unha, seja por método físico ou químico, recomenda-se a aplicação de um antifúngico para aumentar a eficácia do tratamento e assegurar a erradicação da OM. A remoção química é geralmente preferida, pois é menos dolorosa, apresenta menor risco de infecções secundárias e sangramentos, além de exigir um tempo de recuperação mais curto. No entanto, nenhuma das técnicas garante a cura definitiva

em casos de OM com distrofia ungueal significativa ou infecção extensa na matriz ou no leito ungueal (Aggarwal et al., 2020; A. Gupta et al., 2013; A. K. Gupta et al., 2017, 2020; Pandhi & Verma, 2012).

#### **2.7.2.4. Dispositivos médicos**

Recentemente, surgiram novos produtos tópicos para o tratamento da OM com um mecanismo de ação físico. Esses produtos, formulados como vernizes removíveis e de composição ácida (principalmente ácido acético e lactato de etilo), penetram na placa ungueal ao serem aplicados sobre a unha infetada. A solução ácida reduz o pH local, inibindo as enzimas queratolíticas de que os fungos dermatófitos necessitam para penetrar e proliferar. Assim, com o crescimento da unha, a região infetada é gradualmente eliminada, juntamente com os fungos (Eertmans, Doss, Rossel, & Adriaens, 2018; Eertmans, Doss, Rossel, & Regidor, 2018).

Em 2018, um ensaio prospetivo, randomizado e cego comparou a eficácia e a segurança de um desses produtos e o verniz de amorolfina a 5% no tratamento de OM ligeira a moderada (Eertmans, Doss, Rossel, & Adriaens, 2018). A amostra incluiu 102 adultos (52 utilizaram o produto em teste e 50 o verniz de amorolfina), e o ensaio teve a duração de 10 meses. O produto testado foi o verniz Excilor Forte®, dos laboratórios Oystershell, composto por ácido acético (substância ativa), poliuretano (formador de película), água, óleo hortelã-pimenta (como potenciador de penetração e fragrância), galato de octila (antioxidante), conservantes, álcoois de lanolina e biotina. Os participantes aplicaram o verniz Excilor® diariamente, removendo e reaplicando uma nova camada após 24 horas, enquanto o grupo da amorolfina seguiu a aplicação semanal habitual, com preparação prévia da unha (Eertmans, Doss, Rossel, & Adriaens, 2018).

Os resultados do ensaio mostraram um aumento semelhante de superfície de unha saudável em ambos os grupos, além de uma melhoria significativa nas características clínicas da OM, como espessamento, descoloração e distrofia. As respostas a um questionário confirmaram a segurança e a facilidade de uso do Excilor Forte®. Embora o estudo envolvesse uma amostra reduzida, os resultados indicam que o Excilor Forte® é eficaz e seguro para tratar a OM ligeira a moderada (Eertmans, Doss, Rossel, & Adriaens, 2018).

Mais recentemente, a empresa Oystershell desenvolveu o Excilor FORTE Color®, uma versão do produto com pigmentos que melhoram o aspeto visual das unhas infetadas. (Informação particular fornecida pela empresa Oystershell). Este novo produto

combina a ação física antifúngica com um efeito cosmético. Estudos futuros são importantes para confirmar se a eficácia do Excilor FORTE Color® é comparável à do Excilor Forte® e para avaliar se o seu caráter cosmético pode favorecer a adesão do doente ao tratamento, possivelmente aumentando as taxas de cura.

De acordo com o Decreto-Lei nº145 de 17 de junho de 2009, dispositivos como esses vernizes tópicos, cuja ação principal não é farmacológica, imunológica ou metabólica, mas sim física, enquadram-se como dispositivos médicos (Decreto-Lei nº145/2007). A classificação do risco dos dispositivos médicos é definida pelo fabricante e os produtos da Oystershell mencionados são classificados como dispositivos médicos de classe IIa, ou seja, de médio risco (Informação fornecida pela empresa Oystershell).

## **2.8. Produtos Fronteira**

Presentemente, existem várias opções terapêuticas para o tratamento da OM, com a escolha baseada na eficácia contra a infecção e na adequação ao perfil de cada paciente. . Apesar de avanços no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e bem tolerados, a maioria dos regimes terapêuticos para OM permanece de longa duração, o que, aliado à lenta recuperação estética da unha, leva muitos pacientes a interromper o tratamento antes do tempo necessário (A. K. Gupta, Cernea, et al., 2016).

A preocupação estética com as unhas afetadas pela OM faz com que muitos pacientes utilizem vernizes cosméticos para mascarar o aspeto da unha infetada, o que pode interferir na aplicação de tratamentos adequados. Estudos *ex vivo* investigaram o impacto de vernizes cosméticos na penetração de soluções tópicas antifúngicas de tavaborol a 5% (Vlahovic et al., 2015) e efinaconazol a 10%. (Vlahovic et al., 2015) (Zeicher et al., 2014). Em ambos os estudos, camadas de verniz cosmético foram aplicadas sobre placas ungueais de cadáveres, seguidas pela aplicação das soluções antifúngicas. (Rosso, 2016; Vlahovic et al., 2015).

No estudo de Vlahovic et al. foram aplicadas até 4 camadas do verniz cosmético e as concentrações de tavaborol nas camadas internas da placa ungueal foram medidas ao longo de 20 dias (nos dias 7, 14 e 20). O estudo de Zeicher et al. avaliou o efinaconazol por um período de 7 dias, com medições diárias. Ambos os estudos revelaram que as soluções tópicas de tavaborol e de efinaconazol conseguiram penetrar a placa ungueal, mesmo na presença de camadas de verniz, embora o efinaconazol tenha causado descoloração e deterioração do verniz. Estes resultados são promissores, mas ainda não investigam a eficácia e tolerabilidade do uso combinado de antifúngicos tópicos e

vernizes cosméticos em humanos (Rosso, 2016; Vlahovic et al., 2015; Zeicher et al., 2014). Em 2018 e 2024, dois estudos avaliaram a eficácia da solução tópica de efinaconazol a 10% aplicada em unhas pintadas de pacientes com OM (Canavan et al., 2018; Pandit et al., 2024). O estudo de Canavan et al. (2018) incluiu 13 mulheres com OM moderada a grave, divididas em grupo teste (n=7) e grupo controlo (n=6). Ambos os grupos aplicaram efinaconazol a 10% diariamente por 48 semanas, mas apenas o grupo de estudo pôde usar vernizes cosméticos (exceto vernizes de gel). Após quatro semanas do término do tratamento, observou-se um crescimento saudável e diminuição da espessura das unhas em ambos os grupos (Canavan et al., 2018).

O estudo de Pandit et al. (2024) avaliou o impacto do uso de verniz de gel (aplicado mensalmente e curado com luz ultravioleta durante 90 segundos), na eficácia do efinaconazol em mulheres com OM ligeira a moderada. Durante 6 meses, as participantes aplicaram diariamente o efinaconazol por cima do verniz de gel. A análise final mostrou cura micológica em 100% das participantes, cura clínica em 88,9% (menos de 10% da unha afetada) e cura completa em 44,4% (cura micológica e 0% da unha afetada). (Pandit et al., 2024).

Em relação ao efeito do efinaconazol sobre os vernizes, Canavan et al. observaram que o verniz cosmético ficou pegajoso, as participantes reportaram que o verniz adquiriu uma consistência pegajosa, perdeu qualidade e, em alguns casos, foi removido. No entanto, verificou-se que a utilização de vernizes de cores mais escuras e a aplicação de vernizes cosméticos de base e/ou de finalização, ajudaram a evitar essas alterações. Já o estudo de Pandit et al. não reportou qualquer impacto do efinaconazol na textura, durabilidade ou qualidade dos vernizes de gel ao longo dos 6 meses (Canavan et al., 2018; Pandit et al., 2024).

Apesar de limitações, como o pequeno tamanho das amostras e a baixa diversidade de vernizes cosméticos testados, esses estudos mostram que é possível combinar o uso de AF tópicos com vernizes cosméticos (Pandit et al., 2024). Esse avanço pode incentivar o desenvolvimento de novos vernizes antifúngicos com coloração, proporcionando um benefício estético e potencialmente aumentando a adesão ao tratamento, refletindo-se em taxas de cura mais elevadas.

A proposta de desenvolver vernizes coloridos com agentes AF sugere a criação de um produto inovador, potencialmente caracterizado como um “produto-fronteira” na área da saúde. Esse conceito justifica-se pelo facto de o produto desempenhar uma função híbrida, levantando questões sobre sua classificação reguladora, pois reúne tanto uma

finalidade terapêutica (combater a OM) quanto uma função cosmética (melhorar a aparência da unha). Na União Europeia, essa classificação pode variar conforme a forma como o fabricante apresenta o produto (como cosmético ou terapêutico); no entanto, a adição de substâncias ativas para o tratamento de condições médicas como a OM pode inclinar as autoridades a classificá-lo como medicamento. Essa classificação dependerá da finalidade principal alegada e do efeito pretendido, com implicações nas exigências de testes clínicos, rotulagem e segurança (Pandit et al., 2024).

### III. Conclusão

Ao longo do tempo, a constante preocupação humana com a aparência impulsionou a criação e o uso de produtos, como cremes, loções, géis e pastas, voltados para o aprimoramento estético. O desejo de seguir os padrões de beleza estabelecidos favoreceu o desenvolvimento e o crescimento da indústria cosmética, particularmente, no setor de produtos para unhas.

A unha humana saudável, apresenta uma superfície uniforme e brilhante, capaz de executar as suas funções protetoras, operacionais e estéticas. Alterações na forma, aspeto ou cor da unha poderão indicar um problema de saúde.

A OM é uma infecção fúngica que afeta cerca de 8 a 10% da população mundial, representando, em média, 50% dos casos de alterações ungueais diagnosticados. A OM é mais prevalente em países desenvolvidos, uma vez que está associada a fatores de risco como a idade avançada, sexo masculino e comorbilidades como diabetes e doenças cardiovasculares. A etiologia da infecção envolve uma interação complexa entre o agente patogénico, o hospedeiro e o ambiente. Os fungos causadores da OM são divididos em três grupos: fungos filamentosos dermatófitos ou não dermatófitos e fungos leveduriformes. Os dermatófitos, principalmente *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, são os agentes mais comuns, pois têm facilidade para invadir e proliferar em tecidos ricos em queratina, como as unhas humanas. Os restantes grupos são considerados agentes oportunistas, uma vez que só conseguem invadir a unha após danos prévios. Para um diagnóstico preciso de OM, recomenda-se uma avaliação clínica e laboratorial. Com a identificação do tipo de OM e do agente causador, o profissional de saúde pode selecionar a terapêutica mais apropriada.

As opções terapêuticas para a OM incluem tratamentos tópicos, sistémicos e combinados, compostos por AF que atuam, principalmente, sobre a integridade da membrana celular fúngica ou na biossíntese do ergosterol. A via tópica é a forma de administração preferencial, sendo a amorolfina e o ciclopirox, os AF mais utilizados. Novos AF vêm sendo desenvolvidos especificamente para tratar infecções cutâneas fúngicas. No entanto, essas terapias convencionais apresentam algumas limitações, como efeitos adversos, duração prolongada e dificuldades na penetração do fármaco na unha. Assim, em certos casos, alternativas não farmacológicas, como terapia a laser, remoção da unha parcial ou total por métodos químicos ou físicos e dispositivos médicos, são utilizadas.

A maioria dos doentes desiste do tratamento devido à sua longa duração e à recuperação lenta da estética ungueal, optando por usar vernizes cosméticos para disfarçar a aparência das unhas infetadas. Esse comportamento evidencia a importância da estética para os pacientes, mesmo em questões de saúde. Com isso em mente, foram recentemente desenvolvidos dispositivos médicos tópicos, como o Excilor FORTE Color®, que tratam a OM e oferecem efeito cosmético sobre as unhas infetadas. Contudo, esses produtos não contêm na sua composição AF e atuam apenas modificando as condições favoráveis ao crescimento fúngico na unha.

Assim, torna-se importante realizar estudos que avaliem a viabilidade de incorporar AF em vernizes coloridos, atendendo aos desejos dos pacientes de mascarar a aparência das unhas afetadas, enquanto as tratam. A formulação de um produto com essas características, poderia ser considerada um produto-fronteira, representando um desafio em termos de legislação, pois a sua classificação como medicamento ou como Produto Cosmético e de Higiene Corporal dependerá da finalidade indicada pelo fabricante. Ao camuflar a aparência das unhas infetadas durante o tratamento, esses produtos têm o potencial de melhorar a adesão à terapêutica e aumentar as taxas de cura da OM.

#### IV. Referências Bibliográficas

- Adams, C., Athanasoula, E., Lee, W., Mahmudova, N., & Vlahovic, T. C. (2015). Environmental and Genetic Factors on the Development of Onychomycosis. *Journal of Fungi*, 1(2), 211. <https://doi.org/10.3390/JOF1020211>
- Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., & Chauhan, M. K. (2020). Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(2). <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2020.100949>
- Ameen, M., Lear, J. T., Madan, V., Mohd Mustapa, M. F., & Richardson, M. (2014). British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *The British Journal of Dermatology*, 171(5), 937–958. <https://doi.org/10.1111/BJD.13358>
- Andrés, T. S., & Alexandro, B. (2020). Candida Onychomycosis: an Old Problem in Modern Times. *Current Fungal Infection Reports*, 14(3), 209–216. <https://doi.org/10.1007/S12281-020-00394-3/FIGURES/1>
- Astorga Veganzones, R. (2019). Nail Trauma. In O. Karcioğlu & M. Eneyli (Eds.), *Emergency Medicine and Trauma* (pp. 1–11). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.86697>
- Barata, E. A. F. (2018). *Cosméticos- A cosmética, inovações e enquadramento legal* (Lidel (ed.); 2ª Edição). Lidel.
- Boxberger, M., Cenizo, V., Cassir, N., & La Scola, B. (2021). Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-021-01062-5>
- Caetano, C. F., Gaspar, C., Martinez-de-Oliveira, J., Palmeira-de-Oliveira, A., & Rolo, J. (2023). The Role of Yeasts in Human Health: A Review. *Life* 2023, 13(4), 924. <https://doi.org/10.3390/LIFE13040924>
- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical Pharmacology*, 133, 86–96. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2016.11.019>
- Canavan, T. N., Bevans, S. L., Cantrell, W. C., Wang, C., & Elewski, B. E. (2018).

- Single-Center, Prospective, Blinded Study Comparing the Efficacy and Compatibility of Efinaconazole 10% Solution in Treating Onychomycosis with and without Concurrent Nail Polish Use. *Skin Appendage Disorders*, 5(1), 9–12.  
<https://doi.org/10.1159/000488369>
- Cañete-Gibas, C., & Wiederhold, N. P. (2023). Mycology of Onychomycosis. *Clinical Microbiology Newsletter*, 45(2), 11–17.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINMICNEWS.2023.01.002>
- Carmo, A., Rocha, M., Pereirinha, P., Tomé, R., & Costa, E. (2023). Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. *Antibiotics*, 12(5).  
<https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12050884>
- Carney, C., Tosti, A., Daniel, R., Scher, R., Rich, P., DeCoster, J., & Elewski, B. (2011). A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Archives of Dermatology*, 147(11), 1277–1282.  
<https://doi.org/10.1001/ARCHDERMATOL.2011.267>
- Chandler, D. (2022). Direct microscopy in the dermatology clinic: enhancing the management of skin infections and infestations. *Clinical and Experimental Dermatology*, 47(6), 1023–1029. <https://doi.org/10.1111/CED.15118>
- Chanyachailert, P., Leeyaphan, C., & Bunyaratavej, S. (2023). Cutaneous Fungal Infections Caused by Dermatophytes and Non-Dermatophytes: An Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Presentations, and Diagnostic Testing. *Journal of Fungi*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/JOF9060669>
- Christenson, J. K., Peterson, G. M., Naunton, M., Bushell, M., Kosari, S., Baby, K. E., & Thomas, J. (2018). Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. *Journal of Fungi*, 4(3). <https://doi.org/10.3390/JOF4030087>
- Ciesielska, A., Kawa, A., Kanarek, K., Soboń, A., & Szewczyk, R. (2021). Metabolomic analysis of *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis* during keratin degradation. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-83632-Z>
- Coly, S., Domingo, L., Genay, M., Sellam, N., Paganucci, G., & Vallet, A. (2022).

- L'Oréal 2022 anual report. L'Oréal. <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2022/beauty-market/#null>
- Cordeiro, R. de A., Aguiar, A. L. R., da Silva, B. N., Pereira, L. M. G., Portela, F. V. M., de Camargo, Z. P., de Lima-Neto, R. G., Castelo-Branco, D. de S. C. M., Rocha, M. F. G., & Sidrim, J. J. C. (2021). Trichosporon asahii and Trichosporon inkin Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.645812>
- Costa-Orlandi, C. B., Sardi, J. C. O., Santos, C. T., Fusco-Almeida, A. M., & Mendes, M. (2014). In vitro characterization of Trichophyton rubrum and Trichophyton mentagrophytes biofilms. *Biofouling*, 30(6), 719–727. <https://doi.org/10.1080/08927014.2014.919282>
- Cunha, N., Galhardas, C., Apetato, M., & Lencastre, A. (2018). Toenail Changes in Patients with Diabetes Mellitus with and Without Onychomycosis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 108(5), 370–374. <https://doi.org/10.7547/17-006>
- De Berker, D. (2013). Nail anatomy. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 509–515. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.06.006>
- Decreto-Lei N°145. Reclassificação de Dispositivos Médicos. N°115 (17/06/2009), Série I. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558>
- Deng, R., Wang, X., & Li, R. (2023). Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1285887>
- Dias, N., Santos, C., Portela, M., & Lima, N. (2011). Toenail onychomycosis in a Portuguese geriatric population. *Mycopathologia*, 172(1), 55–61. <https://doi.org/10.1007/S11046-011-9402-1>
- Draeos, Z. D. (2013). Cosmetic treatment of nails. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 573–577. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.06.008>
- Dubljanin, E., Džamić, A., Vujčić, I., Grujičić, S., Arsenijević, V. A., Mitrović, S., &

- Čalovski, I. Č. (2017). Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses*, 60(1), 25–32.  
<https://doi.org/10.1111/MYC.12537>
- Dubljanin, E., Zunic, J., Vujcic, I., Colovic Calovski, I., Sipetic Grujicic, S., Mijatovic, S., & Dzamic, A. (2024). Host-Pathogen Interaction and Resistance Mechanisms in Dermatophytes. *Pathogens*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13080657>
- Eertmans, F., Doss, N., Rossel, B., & Adriaens, E. (2018). Daily Application of an Aqueous, Acidifying, Peelable Nail Polish versus Weekly Amorolfine for Topical Onychomycosis Treatment: A Prospective, Randomized, Blinded Trial. *Dermatology and Therapy*, 8(3), 463–473. <https://doi.org/10.1007/S13555-018-0254-1>
- Eertmans, F., Doss, N., Rossel, B., & Regidor, P. A. (2018). Nail acidification vs. amorolfine in the local management of onychomycosis: a comparative, prospective, randomized, blinded trial. *International Journal of Medical Device and Adjuvant Treatments*, 1(1), 1–8.
- Eisman, S., & Sinclair, R. (2014). Fungal nail infection: diagnosis and management. *British Medical Journal*, 348. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G1800>
- Falotico, J. M., Lapidés, R., & Lipner, S. R. (2022). Combination Therapy Should Be Reserved as Second-Line Treatment of Onychomycosis: A Systematic Review of Onychomycosis Clinical Trials. *Journal of Fungi*, 8(3), 279.  
<https://doi.org/10.3390/JOF8030279>
- Falotico, J. M., & Lipner, S. R. (2022). Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 1933–1957. <https://doi.org/10.2147/CCID.S362635>
- Feng, X., Xiong, X., & Ran, Y. (2017). Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review. *Dermatologic Therapy*, 30(3), e12457.  
<https://doi.org/10.1111/DTH.12457>
- Gazes, M. I., & Zeichner, J. (2013). Onychomycosis in close quarter living review of

- the literature. *Mycoses*, 56(6), 610–613. <https://doi.org/10.1111/MYC.12088>
- Ghannoum, M., Mukherjee, P., Isham, N., Markinson, B., Rosso, J. Del, & Leal, L. (2018). Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *International Journal of Dermatology*, 57(2), 131–138. <https://doi.org/10.1111/IJD.13690>
- Gomes, S., Lencastre, A., & Lopes, M. (2012). Alterações ungueais em Pediatria. *Nascer e Crescer*, XXI(1), 19–24.
- Grover, C., & Khurana, A. (2012). Onychomycosis: newer insights in pathogenesis and diagnosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78(3), 263–270. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95440>
- Guillot, C., & Smith, T. (2023). *Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb: Foot Arteries*. StatPearls.
- Gupta, A. K., Cernea, M., & Foley, K. A. (2016). Improving Cure Rates in Onychomycosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(6), 517–531. <https://doi.org/10.1177/1203475416653734>
- Gupta, A. K., Daigle, D., & Carviel, J. L. (2016). The role of biofilms in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(6), 1241–1246. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2016.01.008>
- Gupta, A. K., Mays, R. R., Versteeg, S. G., Piraccini, B. M., Takwale, A., Shemer, A., Babaev, M., Grover, C., Di Chiacchio, N. G., Taborda, P. R. O., Taborda, V. B. A., Shear, N. H., Piguet, V., & Tosti, A. (2019). Global perspectives for the management of onychomycosis. *International Journal of Dermatology*, 58(10), 1118–1129. <https://doi.org/10.1111/IJD.14346>
- Gupta, A. K., Mays, R. R., Versteeg, S. G., Shear, N. H., & Piguet, V. (2018). Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(12), 929–938. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1544891>
- Gupta, A. K., Paquet, M., & Simpson, F. C. (2013). Therapies for the treatment of

- onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 544–554.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.06.011>
- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2013). Diagnosing onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 540–543.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.06.009>
- Gupta, A. K., Simpson, F. C., & Brintnell, W. C. (2014). Do genetic mutations and genotypes contribute to onychomycosis? *Dermatology*, 228(3), 207–210.  
<https://doi.org/10.1159/000358586>
- Gupta, A. K., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguet, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2020). Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(9), 1972–1990.  
<https://doi.org/10.1111/JDV.16394>
- Gupta, A. K., & Studholme, C. (2016). How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: Patient, physician, and regulatory perspectives. *The Journal of Dermatological Treatment*, 27(6), 498–504.  
<https://doi.org/10.3109/09546634.2016.1161156>
- Gupta, A. K., Summerbell, R. C., Venkataraman, M., & Quinlan, E. M. (2021). Nondermatophyte mould onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(8), 1628–1641.  
<https://doi.org/10.1111/JDV.17240>
- Gupta, A. K., & Talukder, M. (2021). Efinaconazole in Onychomycosis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(2), 207–208. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00660-1>
- Gupta, A. K., Venkataraman, M., Anbalagan, N., & Guenin, E. P. (2021). One size does not fit all: the need for individualized treatment based on factors that may affect the therapeutic outcome of efinaconazole 10% solution for the treatment of toenail onychomycosis. *International Journal of Dermatology*, 60(10), 1296–1302.  
<https://doi.org/10.1111/IJD.15739>
- Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st

- Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21(6), 525–539.  
<https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
- Gupta, A. K., Wang, T., Cooper, E. A., Summerbell, R. C., Piguet, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2024). A comprehensive review of nondermatophyte mould onychomycosis: Epidemiology, diagnosis and management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38(3), 480–495.  
<https://doi.org/10.1111/JDV.19644>
- Gupta, A. K., Wang, T., Polla Ravi, S., Mann, A., & Bamimore, M. A. (2024). Global prevalence of onychomycosis in general and special populations: An updated perspective. *Mycoses*, 67(4). <https://doi.org/10.1111/MYC.13725>
- Gupta, A., Paquet, M., & Simpson, F. (2013). Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 544–554.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.06.011>
- Haghani, I., Shokohi, T., Hajheidari, Z., Khalilian, A., & Aghili, S. R. (2013). Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Mycopathologia*, 175(3–4), 315–321. <https://doi.org/10.1007/S11046-013-9620-9>
- Han, S. S., Park, G. H., Lim, W., Kim, M. S., Na, J. I., Park, I., & Chang, S. E. (2018). Deep neural networks show an equivalent and often superior performance to dermatologists in onychomycosis diagnosis: Automatic construction of onychomycosis datasets by region-based convolutional deep neural network. *PLOS ONE*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0191493>
- Haneke, E. (2014). Anatomy, biology, physiology and basic pathology of the nail organ. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, 65(4), 282–290. <https://doi.org/10.1007/S00105-013-2702-2>
- Hay, R. J. (2018). Clinical Features : Classification Site of Nail Invasion. In D. Rigopoulos, B. Elewski, & B. Richert (Eds.), *Onychomycosis: Diagnosis and Effective Management* (pp. 31–40). John Wiley & Sons, Ltd.  
<https://doi.org/10.1002/9781119226512.CH4>

- Hay, R. J., & Baran, R. (2011). Onychomycosis: A proposed revision of the clinical classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(6), 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.730>
- J Yoell, H., Liu, L., D Lougheed, W., F Evans, C., & Xu, J. (2019). An efficient technique for testing topical antifungal drugs for treating nail infections. *Global Drugs and Therapeutics*, 4(1). <https://doi.org/10.15761/gdt.1000165>
- Jarros, I. C., Veiga, F. F., Corrêa, J. L., Barros, I. L. E., Pedroso, R. B., Negri, M., & Svidzinski, T. I. E. (2022). Farnesol modulation of *Rhodotorula mucilaginosa* in biofilm and planktonic forms. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 94(3). <https://doi.org/10.1590/0001-3765202220211127>
- Johnson, C., Sinkler, M. A., & Schmieder, G. J. (2023). Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Nails. StatPearls.
- Khan, A. D., & Alam, M. N. (2019). Cosmetics and their associated adverse effects: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(1), 1–6. <https://doi.org/10.31069/JAPSR.V2I1.1>
- Khan, I. A., Ali, I. I., Khan, S., & Ahmed, S. (2022). Analytical Validation of TaqMan™ Assays on the OpenArray™ Platform Using Applied Biosystems QuantStudio™ 12K Flex for the Rapid Identification of Nail Microbiota. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2022, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/5143833>
- Leung, A. K. C., Lam, J. M., Leong, K. F., Hon, K. L., Barankin, B., Leung, A. A. M., & Wong, A. H. C. (2020). Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 14(1), 32–45. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666191026090713>
- Lim, S. S., Ohn, J., & Mun, J. H. (2021). Diagnosis of Onychomycosis: From Conventional Techniques and Dermoscopy to Artificial Intelligence. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.637216>
- Lina, A., & Ossama, A. (2011). Common nail changes and disorders in older people: Diagnosis and management. *Canadian Family Physician, Le Médecin de Famille*

- Canadien, 57(2), 173–181.
- Lipner, S. R., Ghannoum, M., Hinshaw, M. A., Rich, P., Ruben, B. S., Vlahovic, T. C., & Scher, R. K. (2022). Deferring Nail Mycological Sampling during the COVID-19 Pandemic: Recommendations from a Multidisciplinary Panel of Nail Specialists. *Skin Appendage Disorders*, 8(3), 241.  
<https://doi.org/10.1159/000520628>
- Liu, J., Spencer, N., Utter, D. R., Grossman, A. S., Lei, L., Santos, N. C. dos, Shi, W., Baker, J. L., Hasturk, H., He, X., & Bor, B. (2024). Persistent enrichment of multidrug-resistant *Klebsiella* in oral and nasal communities during long-term starvation. *Microbiome*, 12(1), 132. <https://doi.org/10.1186/S40168-024-01854-5>
- Loomis, K. H., Wu, S. K., Ernlund, A., Zudock, K., Reno, A., Blount, K., & Karig, D. K. (2021). A mixed community of skin microbiome representatives influences cutaneous processes more than individual members. *Microbiome*, 9(1).  
<https://doi.org/10.1186/S40168-020-00963-1>
- Martin, B. (2013). Nail histopathology. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 104(7), 564–578.  
<https://doi.org/10.1016/J.ADENGL.2013.06.001>
- Monod, M., & Méhul, B. (2019). Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. *Journal of Fungi*.  
<https://doi.org/10.3390/jof5010020>
- Moreno, G., & Arenas, R. (2010). Other fungi causing onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 28(2), 160–163.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2009.12.009>
- Mowat, E., Williams, C., Jones, B., McChlery, S., & Ramage, G. (2009). The characteristics of *Aspergillus fumigatus* mycetoma development: is this a biofilm? *Medical Mycology*, 47(SUPPL. 1), S120–S126.  
<https://doi.org/10.1080/13693780802238834/2/13693780802238834F0004G.GIF>
- Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., & Tietz, H. J. (2014). Mycology – an update. Part 1: Dermatmycoses: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*,

12(3), 188–210. <https://doi.org/10.1111/DDG.12245>

Nenoff, P., Reinel, D., Mayser, P., Abeck, D., Bezold, G., Bosshard, P. P., Brasch, J., Daeschlein, G., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Gräser, Y., Hamm, G., Hengge, U., Hipler, U. C., Höger, P., Kargl, A., Kolb-Mäurer, A., Krüger, C., Malisiewicz, B., ... Zidane, M. (2023). S1 Guideline onychomycosis. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(6), 678–692.  
<https://doi.org/10.1111/DDG.14988>

Nisrine, K., Kachiu, L., Rox, A., & Lilit, G. (2019). Onychomycosis: A Review of New and Emerging Topical and Device-based Treatments. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*.

Pandhi, D., & Verma, P. (2012). Nail avulsion: indications and methods (surgical nail avulsion). *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78(3), 299–308. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95444>

Pandit, B., Elewski, B., & Vlahovic, T. C. (2024). Concealing Meets Healing in the Treatment of Toenail Onychomycosis: A Review of Concurrent Nail Polish Use with Topical Efinaconazole 10% Solution. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 17(9), 38–42.

Papini, M., Piraccini, B. M., Difonzo, E., & Brunoro, A. (2015). Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses*, 58(11), 659–664. <https://doi.org/10.1111/myc.12396>

Parija, S. C. (2012). *Textbook of Microbiology & Immunology* (Elsevier; Second ed.). Elsevier, a division of Elsevier India Private Limited.

Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. (2009). “Regulamento (CE) N° 1223/2009”. *Jornal Oficial da União Europeia*, 027 (novembro): 152-302.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>

Patil, A., & Tekade, B. (2024). Onychomycosis : A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(9), 729–742.  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.13765099>

- Polvi, E. J., Li, X., O'Meara, T. R., Leach, M. D., & Cowen, L. E. (2015). Opportunistic yeast pathogens: reservoirs, virulence mechanisms, and therapeutic strategies. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(12), 2261–2287.  
<https://doi.org/10.1007/S00018-015-1860-Z>
- Poulakos, M., Grace, Y., Machin, J. D., & Dorval, E. (2017). Efinaconazole and tavaborole: Emerging antifungal alternatives for the topical treatment of onychomycosis. *Journal of Pharmacy Practice*, 30(2), 245–255.  
<https://doi.org/10.1177/0897190016630904>
- Queirós, C., Garrido, P., Fraga, A., Maia-Silva, J., & Filipe, P. (2022). Nail Surgery: General Principles, Fundamental Techniques, and Practical Applications. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 15(4), 341–354.  
[https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS\\_81\\_21](https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_81_21)
- Queller, J. N., & Bhatia, N. (2015). The Dermatologist's Approach to Onychomycosis. *Journal of Fungi*, 1(2), 173–184. <https://doi.org/10.3390/JOF1020173>
- Ramage, G., Mowat, E., Jones, B., Williams, C., & Lopez-Ribot, J. (2009). Our current understanding of fungal biofilms. *Critical Reviews in Microbiology*, 35(4), 340–355. <https://doi.org/10.3109/10408410903241436>
- Rapp, F. A., & Soos, M. P. (2022). Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Hand Cutaneous Innervation. StatPearls.
- Reinecke, J. K., & Hinshaw, M. A. (2020). Nail health in women. *International Journal of Women's Dermatology*, 6(2), 73–79.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJWD.2020.01.006>
- Rigopoulos, D., Eleswki, B., & Richert, B. (2018). Differential Diagnosis of Onychomycosis. In D. Rigopoulos, B. Elewski, & B. Richet (Eds.), *Onychomycosis: Diagnosis and Effective Management* (First, pp. 75–82). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119226512.CH9>
- Ross, A. A., Rodrigues Hoffmann, A., & Neufeld, J. D. (2019). The skin microbiome of vertebrates. *Microbiome*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-019-0694-6>

- Rosso, J. Q. Del. (2016). Application of Nail Polish During Topical Management of Onychomycosis: Are Data Available to Guide the Clinician About What to Tell Their Patients?. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 9(8), 29–36.
- Sahadevan, N. V. (2023). Drug interactions of azole antifungals. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 5(1), 50–54.  
[https://doi.org/10.25259/JSSTD\\_61\\_2021](https://doi.org/10.25259/JSSTD_61_2021)
- Sav, H., Rafati, H., Öz, Y., Dalyan-Cilo, B., Ener, B., Mohammadi, F., Ilkit, M., van Diepeningen, A. D., & Seyedmousavi, S. (2018). Biofilm Formation and Resistance to Fungicides in Clinically Relevant Members of the Fungal Genus *Fusarium*. *Journal of Fungi*, 4(1). <https://doi.org/10.3390/JOF4010016>
- Serdaliyeva, D., Nurgozhin, T., Satbayeva, E., Khayitova, M., Seitaliyeva, A., & Ananyeva, L. (2022). Review of pharmacological effects of imidazole derivatives. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, 19(3), 11–15.  
<https://doi.org/10.23950/jcmk/12117>
- Shemer, A., Davidovici, B., Grunwald, M. H., Trau, H., & Amichai, B. (2009). Comparative study of nail sampling techniques in onychomycosis. *The Journal of Dermatology*, 36(7), 410–414. <https://doi.org/10.1111/J.1346-8138.2009.00667.X>
- Shreffler, J., & Huecker, M. R. (2023). Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Sigurgeirsson, B., & Baran, R. (2014). The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1480–1491. <https://doi.org/10.1111/JDV.12323>
- Silva-Rocha, W. P., de Azevedo, M. F., & Chaves, G. M. (2017). Epidemiology and fungal species distribution of superficial mycoses in Northeast Brazil. *Journal de Mycologie Medicale*, 27(1), 57–64.  
<https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2016.08.009>
- Simón, A. (2019). Onicomicoses. *E Publicação*.  
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/onicomicoses/>

- Singal, A., & Khanna, D. (2011). Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 77(6), 659–672.  
<https://doi.org/10.4103/0378-6323.86475>
- Singh, M., Neha, Gurpreet, Rathour, A., Dey, U., Kumar Gaur, P., & Kumar, V. (2022). Antifungal Agents: a Comprehensive Review of Mechanisms and Applications. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, 29(04), 1343–1358.  
<https://doi.org/10.53555/jptcp.v29i04.4351>
- Stephen, S., Tosti, A., & Rubin, A. I. (2015). Diagnostic Applications of Nail Clippings. *Dermatologic Clinics*, 33(2), 289–301. <https://doi.org/10.1016/J.DET.2014.12.011>
- Subissi, A., Monti, D., Togni, G., & Mailland, F. (2010). Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*, 70(16), 2133–2152. <https://doi.org/10.2165/11538110-000000000-00000>
- Sylla, K., Tine, R. C. K., Sow, D., Lelo, S., Dia, M., Traoré, S., Faye, B., & Dieng, T. (2019). Epidemiological and Mycological Aspects of Onychomycosis in Dakar (Senegal). *Journal of Fungi*, 5(2), 35. <https://doi.org/10.3390/JOF5020035>
- Tabara, K., Szewczyk, A. E., Bienias, W., Wojciechowska, A., Pastuszka, M., Oszukowska, M., & Kaszuba, A. (2015). Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. *Advances in Dermatology and Allergology*, 32(1), 40. <https://doi.org/10.5114/PDIA.2014.40968>
- Tchernev, G., Penev, P. K., Nenoff, P., Zisova, L. G., Cardoso, J. C., Taneva, T., Ginter-Hanselmayer, G., Ananiev, J., Gulubova, M., Hristova, R., Nocheva, D., Guarneri, C., Martino, G., & Kanazawa, N. (2013). Onychomycosis: Modern diagnostic and treatment approaches. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 163(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/S10354-012-0139-3>
- Thambugala, K. M., Daranagama, D. A., Tennakoon, D. S., Jayatunga, D. P. W., Hongsanan, S., & Xie, N. (2024). Humans vs. Fungi: An Overview of Fungal Pathogens against Humans. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 13(5).  
<https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13050426>
- Thomas, J., Jacobson, G. A., Narkowicz, C. K., Peterson, G. M., Burnet, H., & Sharpe,

- C. (2010). Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(5), 497–519.  
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2710.2009.01107.X>
- Timm, C. M., Loomis, K., Stone, W., Mehoke, T., Brensinger, B., Pellicore, M., Staniczenko, P. P. A., Charles, C., Nayak, S., & Karig, D. K. (2020). Isolation and characterization of diverse microbial representatives from the human skin microbiome. *Microbiome*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00831-Y>
- Uin, N., Ssio, G. P. R. O. F. E., Naldeva, L., & Pmen, T. (2012). Skin flora : implications for nursing. *Learning Zone: Continuing Professional Development*, 26(33), 48–56. <https://doi.org/10.7748/NS2012.04.26.33.48.C9049>
- Vlahovic, T., Merchant, T., Chanda, S., Zane, L. T., & Coronado, D. (2015). In Vitro Nail Penetration of Tavaborole Topical Solution, 5%, Through Nail Polish on Ex Vivo Human Fingernails. *Journal of Drugs in Dermatological: JDD*, 14(7), 675–678.
- Vyzantiadis, T. A. A., Johnson, E. M., & Kibbler, C. C. (2012). From the patient to the clinical mycology laboratory: how can we optimise microscopy and culture methods for mould identification? *Journal of Clinical Pathology*, 65(6), 475–483.  
<https://doi.org/10.1136/JCLINPATH-2011-200500>
- Wang, S., Wang, R., Song, Y., Wan, Z., Chen, W., Li, H., & Li, R. (2022). Dysbiosis of nail microbiome in patients with psoriasis. *Experimental Dermatology*, 31(5), 800–806. <https://doi.org/10.1111/EXD.14528>
- Wang, Y., Koopmann, B., & von Tiedemann, A. (2022). Methods for Assessment of Viability and Germination of *Plasmodiophora brassicae* Resting Spores. *Frontiers in Microbiology*, 12, 823051. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.823051>
- Wegener, E. E., & Johnson, W. R. (2010). Identification of common nail and skin disorders. *Journal of Hand Therapy : Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 23(2), 187–198. <https://doi.org/10.1016/J.JHT.2009.12.002>
- Westerber, D. P., & Voyack, M. J. (2013). Onychomycosis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 88(11), 762–770.

<https://doi.org/10.4103/0378-6323.95440>

Yadav, V., Sirvastava, V., Dwivedi, K., Singh, R., Yadav, A., & Verma, N. (2022). Disease of nails (fungal infection), diagnosis & treatment (nail lacquer): a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11(10), 663–694. <https://doi.org/10.20959/wjpps202210-23344>

Yau, M., Soni, A., & Siu, W. L. (2018). How to treat fungal nail effectively. *The Pharmaceutical Journal*, 301, 1–16. <https://doi.org/10.1211/PJ.2018.20205630>

Yousef, H., Miao, J. H., Alhaji, M., & Badri, T. (2023). Histology, Skin Appendages. *StatPearls*.

Yousefian, F., Smythe, C., Han, H., Elewski, B. E., & Nestor, M. (2024). Treatment Options for Onychomycosis: Efficacy, Side Effects, Adherence, Financial Considerations, and Ethics. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 17(3), 24.

Zeicher, J. A., Gold, L. S., & Korotzer, A. (2014). Penetration of ((14)C)-Efinaconazole Topical Solution, 10%, Does Not Appear to be Influenced by Nail Polish. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(9), 34–36.