

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ORLANDO OLIVEIRA DE MORAIS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO LASER ERBIUM-DOPED YTTRIUM
ALUMINIUM GARNET (Er:YAG) ASSOCIADO AO ESMALTE DE
AMOROLFINA NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: ESTUDO
PAREADO E RANDOMIZADO**

Brasília

2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ORLANDO OLIVEIRA DE MORAIS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO LASER ERBIUM-DOPED YTTRIUM
ALUMINIUM GARNET (Er:YAG) ASSOCIADO AO ESMALTE DE
AMOROLFINA NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: ESTUDO
PAREADO E RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Dermatologia pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Orientadora: Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa

Brasília

2013

TERMO DE APROVAÇÃO

ORLANDO OLIVEIRA DE MORAIS

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO LASER ERBIUM-DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (Er:YAG) ASSOCIADO AO ESMALTE DE AMOROLFINA NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE: ESTUDO PAREADO E RANDOMIZADO

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Dermatologia pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa

Presidente da Banca - Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dra. Carmén Déa Ribeiro de Paula

Membro da Banca – Hospital Universitário de Brasília (HUB)

Prof. Dra. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio

Membro da Banca - Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dra. Simone Karst Passos

Membro da Banca – Hospital Regional da Asa Norte (HRAN)

Brasília, ___ de _____ de 2013

Dedico este estudo à virtude da esperança, a qual nos corrói, nos inquieta, mas também nos conforta, na busca de horizontes às nossas limitações – científicas, humanas, espirituais, ...

Enfim, à supremacia para o bem estar e progresso.

Assim, à plenitude do conhecimento, em prol da paz.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sra. Judith Oliveira de Moraes e Sr. Orlando Gabriel de Moraes, os quais com muita serenidade me ajudaram na construção dos meus valores morais, bem como me apoiaram longamente, na construção do meu eu, integralmente.

Aos meus irmãos, que desde pequenos, mesmo que despropositadamente, me ensinaram o valor do partilhar de idéias, anseios, vitórias e sabedoria!

Aos meus amigos e parceiros da Residência Médica em Dermatologia – Ciro, Kleyton, Samara, Anglya, Ana Carolina, Larissa – pelos grandes momentos de alegria, na vida e na arte.

A minha orientadora, Dra. Izelda, que sempre, de forma grandiosa, ao proferir sábias palavras de apoio, a contento, pode construir e manter uma família de colegas de trabalho e amigos.

A minha esposa, Dayane Higa Shinzato de Moraes, pelas nobres qualidades da simplicidade e compreensão.

A equipe do Serviço de Dermatologia – Nadja, Hilda, Mara, Isabel, ... –, que tanto zelaram pelo bem estar social da equipe durante as longas jornadas matutinas e vespertinas.

Aos pacientes que se doaram em função da esperança de melhora, em função do propósito da pesquisa, em função da humanidade.

A banca examinadora, Dra. Raimunda Nonata, Dra. Carmen Déa e Dra. Simone Karst, as quais prontamente atenderam ao convite para serem examinadoras do trabalho.

A Deus, pelo cuidado em vigiar meus passos, sempre me rodeando de pessoas de bom caráter.

RESUMO

Introdução: A onicomicose acomete cerca de 10% da população global, sendo desafiador seu manejo, já que o tratamento é prolongado, tem alto custo e apresenta risco de toxicidade sistêmica. Ainda, o diagnóstico da doença é dificultado pela baixa sensibilidade e acurácia dos exames. As altas taxas de falência terapêutica, recidiva e reinfecção são fatores diretamente ligados à baixa penetração e à dificuldade de manutenção de níveis adequados da droga no sítio da infecção. Por conseguinte, métodos diagnósticos mais acessíveis e de fácil execução, bem como, novas técnicas, instrumentos ou tecnologias que colaborem para a melhoria do tratamento são desejáveis. **Objetivos:** Avaliar o uso da dermatoscopia no diagnóstico da DSLO, através da análise da frequência dos sinais dermatoscópicos; e sobretudo, avaliar a eficácia do uso do LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) de Er:YAG em associação ao esmalte de amorolfina a 5% no tratamento da onicomicose subungueal distal lateral (DSLO). **Metodologia:** Trata-se de estudo transversal descritivo da frequência dos sinais dermatoscópicos em casos de DSLO; e de ensaio clínico aberto, controlado e randomizado, visando o estudo da associação do LASER de Er:YAG com o esmalte de amorolfina 5% no tratamento de casos de DSLO. Pacientes com diagnóstico clínico e micológico de DSLO, por fungos dermatófitos, foram objetos dos estudos. Para o estudo transversal, achados/sinais dermatoscópicos de unidades ungueais com a doença foram categorizados e analisados quanto sua sensibilidade. Para o ensaio clínico, unidades ungueais foram agrupadas aos pares, quanto à similaridade de alterações patológicas, e então randomizadas para o grupo de intervenção (L+A) ou grupo controle (A), para receber sessão única de ablação fracionada com o LASER de Er:YAG e posterior aplicação semanal do esmalte de amorolfina 5% (L+A) ou apenas ao uso semanal do esmalte de amorolfina 5% (A). Ao final de 6 meses, as variáveis cura micológica, melhora clínica/dermatoscópica e cura global foram avaliadas através do teste exato de Liddell. **Resultados:** Nove pacientes do sexo feminino (idade, $54,6 \pm 10,6$ anos) participaram do estudo, com um total de 46 unidades acometidas por DSLO. A avaliação dermatoscópica das unidades ungueais demonstrou a onicolise ($n=46$, 100%), borda espiculada proximal à área de onicolise ($n=42$, 91,3%), hiperqueratose subungueal ($n=41$, 89,1%), opacidades ungueais e discromias ($n=40$, 86,9%), descamação periungueal ($n=34$, 73,9%) e

estrias longitudinais ($n=30$, 65,2%) como os achados mais frequentes na DSLO. Quando aos achados do ensaio clínico, não houve diferença estatística nos índices de cura micológica ($p>0,99$), ou cura global ($p=0,68$) entre os grupos de intervenção (L+A) e o grupo controle (A). Conclusões: Os sinais dermatoscópicos foram de fácil identificação na DSLO usando magnificações convencionais (10X), e devem ter seus valores, nos diversos tipos de onicomicose, melhor determinados. Por outro lado, para a presente amostra e período de segmento de 6 meses, o LASER de Er:YAG não se mostrou efetivo no aumento da eficácia do tratamento tópico com esmalte de amorolfina 5%. Entretanto, o grande número de unidades ungueais com melhora clínica e avaliação micológica negativa, porém sem alcançar critérios de cura, aponta para a necessidade de estudos mais longos, visando excluir a interferência da baixa velocidade de crescimento das unhas na análise das variáveis.

PALAVRAS-CHAVE: LASER erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er:YAG); onicomicose; dermatófitos; vetorização de drogas; farmacoterapia; amorolfina; *Trichophyton*

ABSTRACT

Background: Onychomycosis affects about 10% of the population around the world. It presents a challenging management given its long-term and expansive treatment. The diagnosis is often difficult due to the low sensibility and accuracy of the widely available tests. Otherwise, high rates of failure regarding treatment, relapses and reinfection, seem to be closely linked to the low penetration of drugs to the nail plate, as well as, to the difficulty in keeping effective drug concentration on infection site. Thereby, new tests, more accessible and effective, and also new techniques, instruments or technologies which could enhance therapeutic success are willing. Objectives: To evaluate the value of onychoscopy in the diagnosis of DSLO, by means of the frequency of dermoscopic finds; and specially, to evaluate the use of Er:YAG LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) in association with 5% amorolfine nail lacquer in the treatment of subungual distal lateral type onychomycosis (DSLO). Patients and Methods: Both a transversal descriptive study, about the frequency of dermoscopic finds in DSLO, and an opened, controlled and randomized clinical trial, aimed at evaluating the combination of Er:YAG LASER plus amorolfine nail lacquer in the treatment of DSLO, have been developed. Patients with clinical diagnosis of DSLO, caused by dermatophytes were recruited to the study. A transversal evaluation involved the analysis of dermoscopic finds in unguis units with DSLO, by means of its sensibility on disease diagnosis. The clinical trial required unguis units with DSLO to be grouped in pairs, in accordance with damage grades. Nails were then randomized into one of study groups, in which the L+A group (investigation) was submitted to a single session of Er:YAG fractionated ablation of affected area, followed by weekly use of 5% amorolfine nail lacquer, and the A group (control) received only weekly application of amorolfine. After 6 months follow-up, unguis units were tested for micological cure, clinical and dermoscopic improvement and global cure, being pair-matched data analyzed by Liddell's exact test. Results: Nine female patients with mean age of $54,6 \pm 10,6$ years with a total of 46 unguis units with DSLO were studied. Dermoscopic exam of nails showed onycholysis ($n=46$, 100%), "spikes" signal ($n=42$, 91,3%), subungual hyperkeratosis ($n=41$, 89.1%), discoloration/unguis opacities ($n=40$, 84.5%), perunguis desquamation ($n=34$, 73.9%) and longitudinal streaks ($n=30$, 65,2%) as the main signs found in DSLO. On the other hand, results from clinical trial did not

show statistical differences regarding mycological cure ($p>0,99$) or global cure ($p=0,68$) between L+A or A groups. Conclusions: Dermoscopic signs were of easy identification in DSLO using regular magnification (10X), although their role in the diagnosis of different types of onychomycosis must be better determined. On the other hand, assuming the sample studied and the follow-up period of 6 months, Er:YAG LASER did not show to improve the efficacy provided by topical treatment with 5% amorolfine nail lacquer in cases of DLSO. Although, the great number of nails which reached mycological cure and also showed at least partial improvement points out to the possibility of bias effect of slowly growing nails on the results of global cure analysis.

KEY-WORDS: Erbium-doped yttrium aluminium garnet LASER (Er:YAG LASER); onychomycosis; dermatophytes; yeasts; drug delivery; amorolfine; *Trichophyton*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes envolvidos no estudo.....	34
Tabela 2 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo achados dermatoscópicos.....	36
Tabela 3 – Avaliação da intensidade da dor durante aplicação do LASER segundo unidades ungueais	40
Tabela 4 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo status micológico e clínico-dermatoscópico após 180 dias de tratamento	43
Tabela 5 – Avaliação pareada da cura micológica (KOH + cultura) segundo os grupos de estudo.....	45
Tabela 6 – Avaliação pareada da cura global segundo os grupos de estudo	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Microscopia eletrônica de varredura da lâmina ungueal humana.....	2
Figura 2 – Aspectos clínicos dos diferentes tipos de onicomicose.....	4
Figura 3 – Sinais dermatoscópicos ungueais.....	9
Figura 4 – Estrutura química do cloridrato de amorolfina	15
Figura 5 – Penetração <i>in vitro</i> da amorolfina em membranas de cascos suínos em função de sua concentração no esmalte.....	17
Figura 6 – Estrutura dos níveis de energia dos íons trivalentes de Érbio (Er ³⁺) e transições ópticas comuns.....	19
Figura 7 – Coeficientes de absorção dos principais cromóforos cutâneos segundo comprimentos de onda.....	20
Figura 8 – Microscopia eletrônica de varredura de cratera criada pelo LASER de Er:YAG no leito ungueal.....	21
Figura 9 – Tratamento da onicomicose com uso do LASER de Er:YAG segundo técnica descrita por FOSS (2005).....	22
Figura 10 – Esquema de aplicação do LASER de Er:YAG na superfície da lâmina ungueal.....	30
Figura 11 – Moldes metálicos de diversos formatos geométricos utilizados para a proteção dos tecidos periungueais	31
Figura 12.1 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral	38
Figura 12.2 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral	38
Figura 12.3 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral	39
Figura 13 – Imagem dermatoscópica demonstrando unidade ungueal imediatamente após a aplicação do LASER de Er:YAG 2940nm.....	41
Figura 14 – Imagem fotográfica de unidade ungueal de segundo dígito do pé direito, imediatamente após a realização do LASER seguido pela aplicação do esmalte de amorolfina.....	41

Figura 15 – Imagens dermatoscópicas de unidade ungueal do hálux direito tratada com LASER Er:YAG 2940nm	42
Figura 16 – Avaliação da eficácia dos tratamentos de acordo com a resposta terapêutica.....	46
Figura 17 – Evolução da proporção de unidades ungueais apresentando melhora ou cura clínica durante o segmento, de acordo com os grupos de estudo.....	47
Figura 18 – Imagem dermatoscópica da margem distal da lâmina ungueal do hálux esquerdo	50
Figura 19 – Avaliação global da resposta clínica e micológica	55
Figura 20 – Análise da eficácia global de acordo com a resposta clínica e achados micológicos.....	56
Figura 21 – Fotos de antes e depois do processo de trepanação ungueal	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação atual e revisada das onicomicoses.....	6
Quadro 2 – Critérios para o diagnóstico de onicomicose causada por dermatófitos.....	8
Quadro 3 – Achados dermatoscópicos da onicomicose ungueal.....	10
Quadro 4 – Critérios de cura e de falha terapêutica propostos para a avaliação de pacientes em ensaios clínicos, segundo aspectos clínicos e laboratoriais.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μm	Micrômetro
μs	Microsegundo
A	Grupo controle
cm^2	Centímetro quadrado
CNA	Candida não-albicans
CO ₂	Laser de gás carbônico
CPP	<i>Candida parapsilosis</i>
DL	Dislipidemia
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSLO	Onicomicose subungueal distal lateral
<i>e.g.</i>	Por exemplo
EO	Onicomicose endonix
Er:YAG	<i>Erbium-doped Yttrium Aluminium Garnet</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
fs	Fentosegundo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Ho:YSGG	<i>Holmium-doped Yttrium Scandium Gallium Garnet</i>
Hz	Hertz
<i>i.e.</i>	Isto é, ou seja
IC	Intervalo de confiança
IVPL	Insuficiência venosa periférica leve
KOH	Hidróxido de potássio
L+A	Grupo de intervenção
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
MD	Unidade ungueal da mão direita
ME	Unidade ungueal da mão esquerda

mJ	Milijoule
mm	Milímetro
N	Não
Nd:YAG	<i>Neodinium-doped Yttrium Aluminium Garnet</i>
PA	Paciente
PAS	Ácido periódico de Schiff
PD	Unidade ungueal do pé direito
PE	Unidade ungueal do pé esquerdo
pH	Potencial hidrogeniônico
PSO	Onicomicose subungueal proximal
RI	Resistência insulínica
RRp	Estimativa pontual do risco relativo pareado
S	Sim
SCD	<i>Scytalidium dimidiatum</i>
SO	Onicomicose superficial
sp.	Espécie
spp.	Espécies
TM	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
TOD	Onicomicose distrófica total
W	Watt

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	1
1.1 UNIDADE UNGUEAL	1
1.2 ONICOMICOSE.....	3
1.2.1 Classificação clínica das onicomicoses.....	3
1.2.2 Etiologia das onicomicoses.....	6
1.2.3 Fatores de risco para onicomicose.....	7
1.2.4 Diagnóstico da onicomicose.....	8
1.2.4.1 Diagnóstico clínico da infecção fúngica ungueal	8
1.2.4.2 Diagnóstico dermatoscópico da infecção ungueal.....	9
1.2.4.3 Diagnóstico laboratorial da infecção ungueal.....	11
1.2.5 Diagnóstico de cura clínica e micológica.....	12
1.2.6 Tratamento da onicomicose.....	13
1.2.6.1 Tratamento tópico.....	14
1.2.6.1.1 <i>Amorolfina.....</i>	15
1.2.6.1.2 <i>Ciclopirox olamina.....</i>	18
1.3 LASER DE Er:YAG.....	18
1.3.1 Uso de LASERS ablativos no tratamento da onicomicose.....	21
2.0 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	25
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	25
2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	25
3.0 PACIENTES E MÉTODOS.....	26
3.1 AMOSTRA.....	26
3.1.1 Critérios de inclusão.....	26
3.1.2 Critérios de exclusão.....	27
3.1.3 Aspectos éticos.....	27
3.2 ESTUDO TRASNVERSAL DESCRITIVO.....	27
3.2.1 Avaliação dermatoscópica.....	28

3.3 ENSAIO CLÍNICO PAREADO E RANDOMIZADO	28
3.3.1 Randomização	29
3.3.2 Intervenções nos grupos de estudo	29
3.3.3 Avaliações clínicas e micológicas	31
3.3.3.1 Avaliação clínica.....	32
3.3.3.2 Avaliação micológica.....	32
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.0 RESULTADOS	34
4.1 ESTUDO TRASNVERSAL DESCRITIVO.....	35
4.2 ENSAIO CLÍNICO PAREADO E RANDOMIZADO	39
5.0 DISCUSSÃO	48
6.0 CONCLUSÕES E PERPECTIVAS FUTURAS	60
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
8.0 ANEXOS	65
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	70
ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	72

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 UNIDADE UNGUEAL

A unidade ungueal é composta pela matriz ungueal, lâmina ungueal, leito ungueal, dobra ungueal proximal e o hiponíquio (1). A matriz ungueal dá origem à lâmina ungueal, e sua porção por vezes visível através desta é chamada de lúnula, a qual tem formato de meia lua e apresenta coloração brancacenta. A dobra ungueal proximal, por sua vez, é formada por dois componentes, o eponíquio (face dorsal) e a cutícula (face ventral). Já o hiponíquio é segmento curto de pele situado na margem distal do leito ungueal.

A lâmina ou placa ungueal é a parte mais evidente da unha, sendo formada por cerca de 80 a 90 camadas de células mortas queratinizadas, achatadas e intensamente aderidas entre si, atingindo espessura total de 0,25 a 0,6mm. Tal conformação determina características peculiares à lâmina ungueal, dentre as quais, a sua pobre permeabilidade e seu comportamento semelhante a um hidrogel, dentro do qual, moléculas pequenas e neutras apresentam melhor difusão (2). Um corte seccional da lâmina ungueal revela diferenças ultraestruturais entre suas porções ventral, intermediária e dorsal, evidenciada pela microscopia eletrônica (Figura 1). Na porção dorsal as células se sobrepõem para formar uma superfície lisa, uniforme e rígida, sendo formada por poucas camadas celulares. Já a porção intermediária da lâmina colabora com a maior parte da espessura da lâmina, é macia e flexível, sendo, entretanto, a única camada a conter “queratina dura” semelhante à encontrada nos cabelos. A porção ventral, tal qual a dorsal, é fina; é formada por “queratina macia” semelhante à pele, e sua superfície irregular colabora para a adesão da lâmina ao leito ungueal (3).

Quimicamente, a lâmina ungueal é formada principalmente por proteínas/queratinas (80%), água e lipídeos (4). A rigidez da lamina ungueal parece ser determinada pela orientação em sanduíche adotada pelas fibras de queratina, as quais são mantidas unidas pela presença de proteínas globulares cuja ligação é feita por pontes dissulfeto, que agem como uma “cola”. Contribuem ainda para a rigidez a

adesividade intercelular, a conformação geométrica da lâmina e seu conteúdo de água (2).

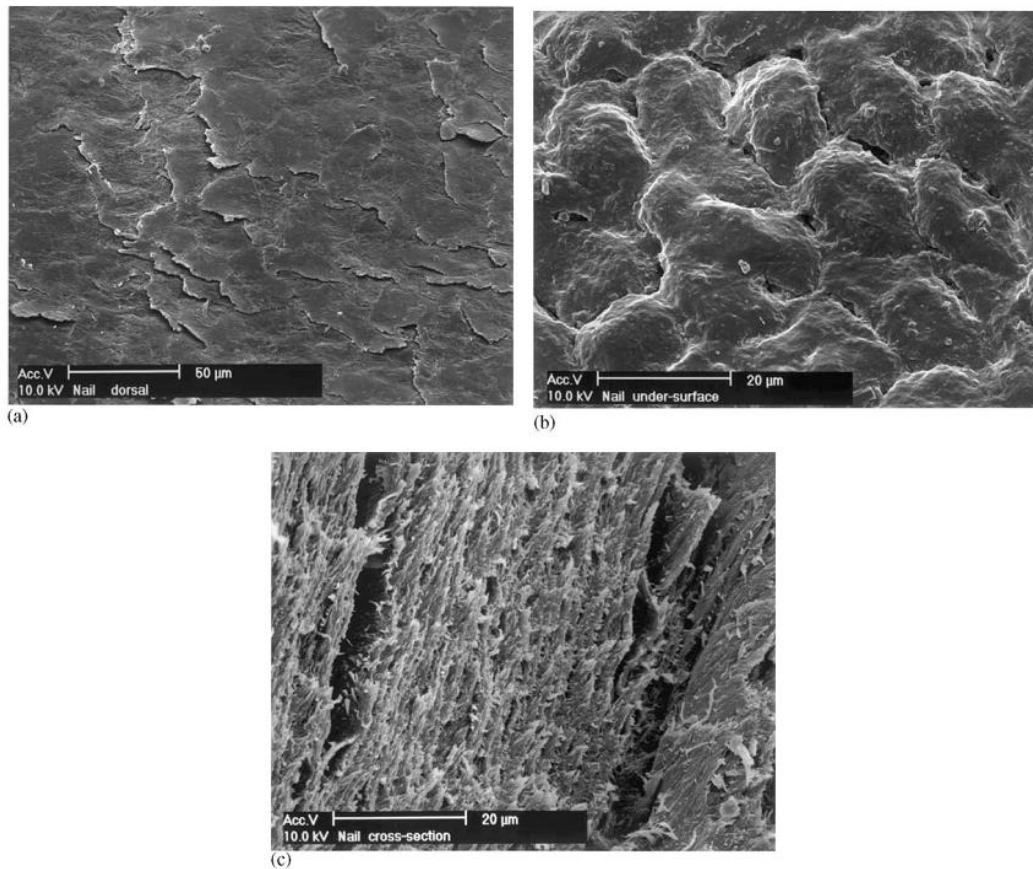


Figura 1 – Microscopia eletrônica de varredura da lâmina ungueal humana: (a) superfície dorsal, (b) face ventral e (c) corte transversal. Fonte: Modificado de MURDAN, 2008 (2).

O conteúdo aquoso da lâmina ungueal (10-30%) é o responsável pela hidratação, flexibilidade e elasticidade da unha, (4) sendo ainda responsável por permitir a ablação ungueal através de LASERS de comprimento de onda com afinidade pela água (5,6).

A lâmina é produzida pela matriz ungueal a uma velocidade média de 1mm/mês (pododáctilos) a 3mm/mês (quirodáctilos), de forma tal que sua renovação completa ocorre lentamente em 6 a 18 meses (3). Além do crescimento linear, há ainda um incremento na espessura da lâmina à medida que a mesma se distancia da matriz, por meio da adição de camadas celulares a partir do leito ungueal, colaborando para um incremento de 20% na massa ungueal (7). Entretanto, sabe-se

que vários fatores como idade, temperatura ambiental, dominância da mão, sexo, gestação, estado nutricional e determinadas drogas podem interferir ora positiva ora negativamente no crescimento ungueal (2).

1.2 ONICOMICOSE

Onicomicose é termo genérico usado para descrever os processos patológicos de etiologia fúngica que acometem a unidade ungueal. A onicomicose pode ser causada por uma grande diversidade de espécies fúngicas, as quais, através de mecanismos patogênicos peculiares, ao invadirem o espaço subungueal e a lâmina ungueal, determinam uma grande gama de alterações morfológicas (8,9). As infecções dos tecidos moles periungueais são estudadas separadamente mediante denominação de paroníquia, mesmo que eventualmente determinadas por agentes fúngicos.

A onicomicose é infecção fúngica responsável por 15 a 40% das doenças ungueais e afeta cerca de 5-10% de toda a população mundial (10-12). A prevalência da onicomicose varia não somente entre as populações em todo o mundo, bem como, apresenta aumento ao longo da vida dos indivíduos (11,12). Estudo brasileiro envolvendo pacientes institucionalizados mostrou a presença da doença em 37,3% dos pacientes avaliados com idade igual ou superior a 50 anos ($n=75$) (13). Os dígitos podais representam o sítio mais comum da doença, sendo a unidade ungueal do hálux a mais acometida, como demonstrado por estudos multicêntricos desenvolvidos no Brasil e no Canadá (10,12,14).

1.2.1 Classificação clínica da onicomicose

ZAIAS, ainda em 1972 (1), propôs a primeira classificação dos casos de onicomicose, segundo o mecanismo de invasão da lâmina ungueal pelo patógeno,

em subungueal distal lateral (DLSO), subungueal proximal (PSO) e superficial branca (WSO) (Figura 2).

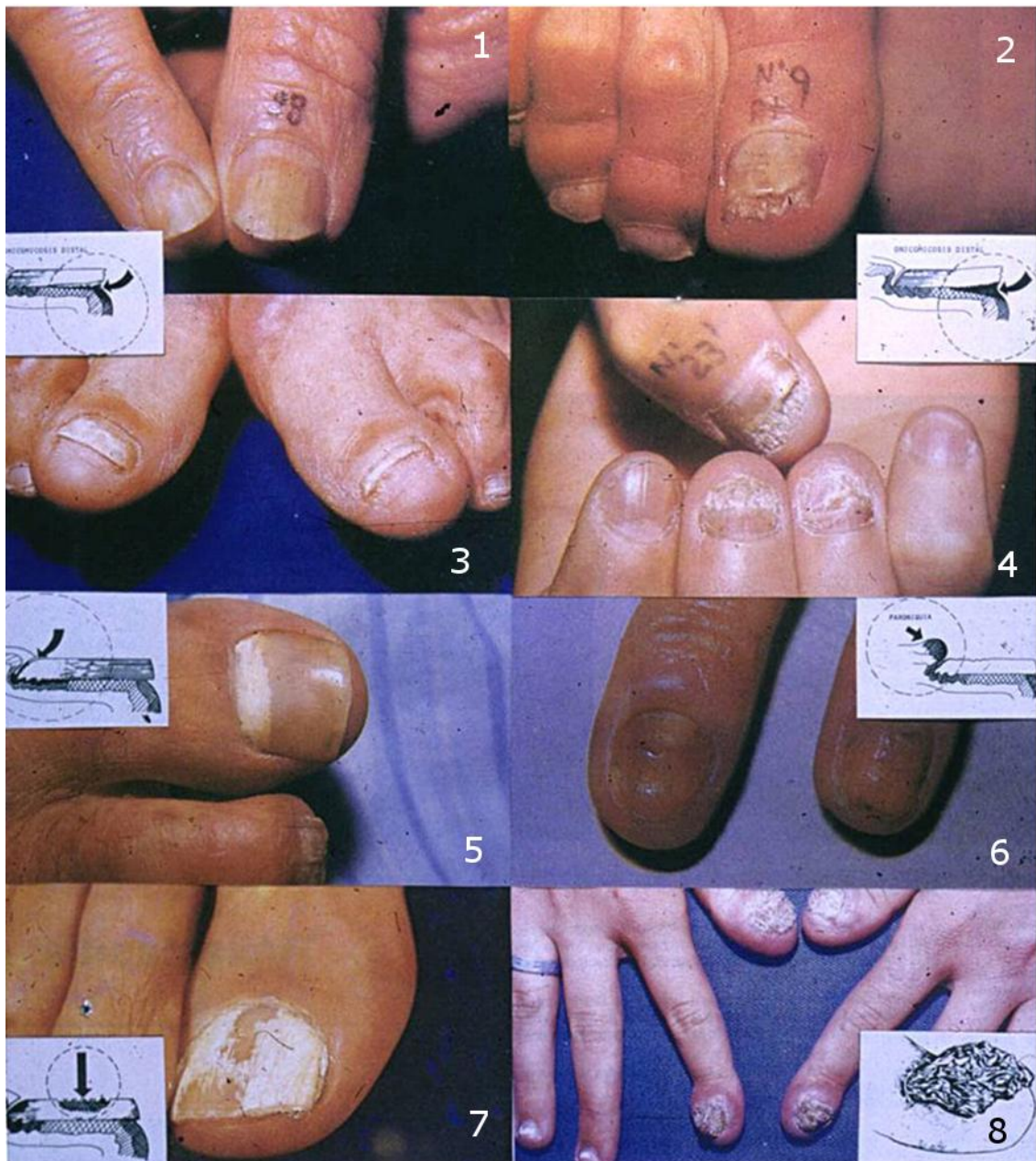


Figura 2 – Aspectos clínicos dos diferentes tipos de onicomicose: onicomicose subungueal distal lateral (1-4); onicomicose subungueal proximal (5); distrofia ungueal associada à paroníquia crônica (6); onicomicose superficial branca (7); onicomicose distrófica total (8). Fonte: Traduzido e modificado de ALLEVATO, 2009 (15).

Tal classificação além de determinar dados sobre a prognose serviria para nortear a terapêutica, já que diferentes espécies fúngicas causam quadros

cl clinicamente indistinguíveis entre si, tornando difícil uma terapêutica espécie direcionada (1). Poucos anos após, o conceito de onicomicose distrófica total seria também proposta e incorporada à classificação, visando explicar o acometimento simultâneo tanto dos tecidos ungueais quanto periungueais (16).

Entretanto, os avanços obtidos no entendimento da patologia, através da descoberta de novas espécies fúngicas envolvidas, de novos mecanismos de invasão ungueal, da descrição de infecções mistas, da expansão mundial dos quadros de imunossupressão (HIV), etc., revelariam a necessidade de muitas novas revisões do tema. Por conseguinte, classificações mais compreensivas vêm sendo propostas sucessivamente (Quadro 1) (9,17).

Desta forma, a forma superficial branca, por acometer apenas a superfície da unha, pode ser tratada com medicamentos tópicos isoladamente, ao passo que, a ocorrência da forma subungueal proximal determina uso obrigatório de terapia sistêmica, já que cursa com acometimento da matriz ungueal. Os pacientes HIV positivos são os principais afetados por esta forma da doença, caracteristicamente de coloração branca e de rápida progressão distal, sendo esta quase invariavelmente causada pelo *T. rubrum* (18,19). Em contrapartida, a forma subungueal distal lateral, por não apresentar comprometimento da matriz ungueal, apresenta melhor prognóstico que esta última, com possibilidade de terapêutica tópica, sistêmica, ou a associação de ambas (8). Por fim, a forma distrófica total representa a via final da evolução de todas as outras formas clínicas, sendo caracterizada pelo completo acometimento da lâmina e da matriz ungueal.

A forma subungueal distal lateral é o subtipo mais encontrado na prática clínica, sendo até 360 vezes mais freqüente que a forma subungueal proximal (10). Em geral, há a invasão da placa ungueal a partir de uma infecção cutânea preexistente, sendo o agente etiológico mais comum de tal forma, o *T. rubrum* (9,11).

1.2.2 Etiologia da onicomicose

Quadro 1 - Classificação atual e revisada da onicomicose

Classificação	Características clínicas	Principais agentes etiológicos
SO - Superficial (branca ou negra) a. Localizada ou transversa b. Localizada ou transversa, de origem proximal c. De penetração profunda	A invasão fúngica pode se originar através de penetração da camada superficial da lâmina (a) ou através da dobra ungueal proximal (b), sendo este último mecanismo mais comum. Em alguns casos de doença superficial inicial há penetração profunda dos agentes fúngicos, a qual pode estar associada a estados de imunossupressão (c)	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>Acremonium</i> spp. <i>Scytalidium</i> spp. <i>Fusarium</i> spp.
DSLO - Subungueal distal lateral	A invasão fúngica ocorre inicialmente através do hiponíquio, com posterior evolução e acometimento da face ventral distal e/ou lateral da lâmina ungueal. Características clínicas incluem hiperqueratose e uma gama de discromias incluindo melanoníquia, onicólise (que pode se apresentar isoladamente), e estrias longitudinais na porção lateral ou medial da lâmina ungueal	Dermatófitos (<i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>E. floccosum</i>) <i>C. albicans</i> <i>Fusarium</i> spp. <i>Scytalidium</i> spp. <i>S. brevicaulis</i>
PSO - Subungueal proximal a. Localizada b. Estriada (transversa ou longitudinal) c. Secundária à paroníquia	Invasão fúngica através da dobra ungueal proximal, através da cutícula, alcançando a matriz ungueal e com posterior extensão distal da doença	<i>T. rubrum</i> , <i>Fusarium</i> spp.
EO - Endonix	A invasão ocorre a partir da borda livre distal com invasão do core da lâmina ungueal, causando discromia e descamação lamelar da superfície. O leito ungueal é poupado e não há hiperqueratose subungueal	<i>T. soudanense</i> <i>T. violaceum</i>
TOD - Distrófica total a. Primária b. Secundária	Primária – acometimento conjunto de todos os elementos ungueais e tecidos periungueais. Vista nos casos de profunda imunossupressão (SIDA) e em pacientes com candidíase mucocutânea. Secundária – representa estágio avançado de evolução das outras formas de onicomicose já com distrofia total da lâmina ungueal	Dermatófitos <i>C. albicans</i> <i>Scytalidium</i> spp.
Padrão misto	Combinação de duas outras formas da doença	<i>T. rubrum</i> <i>Fusarium</i> spp.
Secundária	A invasão da unidade ungueal ocorre secundariamente às alterações desencadeadas por outras patologias, e.g. psoríase, líquen plano ungueal, etc.	

Fonte: Modificado de HAY & BARAN, 2011 (9).

Os agentes mais comumente envolvidos na afecção da unidade ungueal são classicamente conhecidos como fungos dermatófitos. Tais fungos são capazes de usar a queratina como fonte energética através da produção de enzimas chamadas queratinases (20).

Os principais gêneros de fungos dermatófitos causadores de doença ungueal são representados pelo *Epidermophyton*, *Microsporum*, e *Trichophyton*, sendo este último o que abriga as espécies fúngicas mais frequentes e importantes - *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* (10,11). Entretanto, apesar da elevada frequência dos agentes dermatófitos (50-90%), as leveduras (*Candida spp.*, 2-10%) e os fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND, 2-8%) também podem ser responsáveis pela doença (10-12,14,21). A participação de FFND como agentes etiológicos da onicomicose ainda representa um campo de profunda controvérsia entre os estudiosos. A frequência da doença causada por espécies de *Candida* aumenta consideravelmente quando considerada isoladamente a doença dos quirodáctilos (29,2%) (10,12,14).

1.2.3 Fatores de risco para onicomicose

Vários são os fatores de risco associados à ocorrência da onicomicose, dentre os quais se destacam a idade elevada, traumas locais, prática de esportes, diabetes mellitus, obesidade, doença vascular, patologia osteoarticular, imunossupressão, ocorrência da doença em familiares e o uso de corticoides (10-13,21-23). Em grupos de risco, como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a doença pode apresentar prevalência de até 30%, principalmente quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ está abaixo de 400 células/mm³ (18,19,21).

Existem ainda vários fatores relacionados a falhas terapêuticas, recidivas e/ou reinfecções, os quais também devem ser considerados no momento da determinação terapêutica, de sua duração e quando da decisão do emprego de tratamento para prevenção de recidiva/reinfecção após a suspensão do tratamento sistêmico. Idade avançada, baixo ritmo de crescimento ungueal, sexo masculino, hiperkeratose subungueal >2mm, envolvimento de matriz/porção lateral ungueal e a

presença de dermatofitomas são alguns dos fatores prognósticos para falha da cura clínica e/ou micológica (24-26).

1.2.4 Diagnóstico da onicomicose

1.2.4.1 Diagnóstico clínico de infecção ungueal

Os sinais clínicos de infecção fúngica ungueal (Quadros 1 e 2) devem ser utilizados com cautela quando de forma isolada na definição diagnóstica, já que não são específicos da onicomicose, podendo ser decorrentes de uma série de outras patologias que comumente afetam a unidade ungueal (15,27).

Quadro 2 – Critérios para o diagnóstico de onicomicose causada por dermatófitos

Critérios clínicos	Critérios laboratoriais
<u>Primários</u> Opacidades branco/amareladas ou castanho/alaranjadas ou estrias	Exame direto positivo Cultura positiva para dermatófitos
<u>Secundários</u> Onicólise Hiperkeratose subungueal/debris Espessamento da lâmina ungueal	

Fonte: Traduzido e modificado de SCHER *et al.*, 2007 (25).

A onicólise, por exemplo, pode estar presente na psoríase ou estar associada à hiperkeratose subungueal ou trauma. O espessamento ungueal, por vezes associado ao trauma, é comumente visto na onicogribose, no líquen plano e na psoríase. Outras características como sulcos, pontos, onicosquiza, opacidades, hemorragias subungueais, leuconíquia e ressecamento da superfície ungueal, também são inespecíficos, porém agregam valor presuntivo quando em conjunto ao

universo de dados clínicos (12,15,27-29). Embora não patognomônicos, tais sinais, junto à experiência clínica, são úteis para a definição dos pacientes a serem submetidos à avaliação micológica (25).

1.2.4.2 Diagnóstico dermatoscópico da infecção fúngica ungueal

O dermatoscópio, embora apenas recentemente, também tem sido avaliado como instrumento auxiliar no diagnóstico da onicomicose, dado seu amplo acesso por dermatologistas e pela versatilidade na avaliação ungueal (28,29). Entretanto, poucos ainda são os estudos acerca do tema. Um estudo transversal descritivo, realizado no Rio de Janeiro, envolveu a avaliação dermatoscopia de unidades ungueais de 500 pacientes com onicopatias, visando demonstrar os achados dermatoscópicos presentes nas doenças ungueais mais comuns. Os achados relativos aos pacientes com onicomicose são demonstrados na Figura 3 e no Quadro 3. Análises sobre a frequência dos achados ou acerca do valor do método no diagnóstico das onicopatias não foram abordados pelos autores.

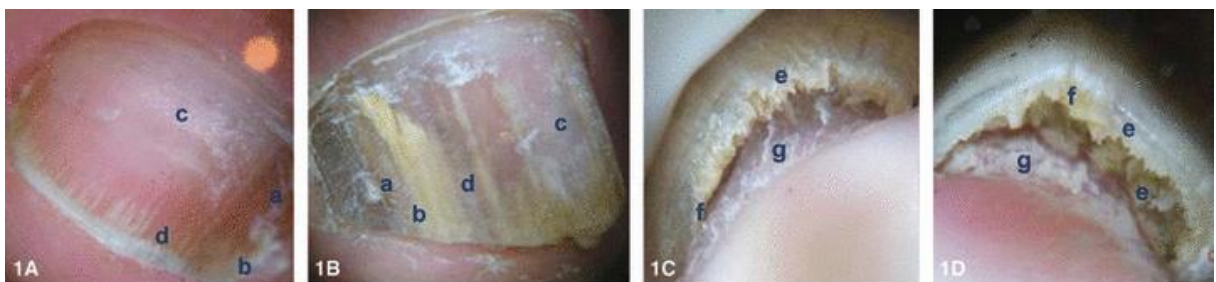


Figura 3 – Sinais dermatoscópicos ungueais. Onicomicose (1A-1D); lâmina ungueal (dorso) (1A-1B); borda ungueal livre (1C-1D): cromoníquia (a), onicólise (b), opacidade (c), estrias distais (d), ceratose ungueal com aspecto de “ruínas” (e), cromoníquia (f), dermatofitoma (g). Fonte: Modificado de NAKAMURA & COSTA, 2012 (29).

Outro estudo recente visou analisar o uso da dermatoscopia no diagnóstico diferencial entre onicomicose subungueal distal lateral e trauma ungueal, em casos de onicólise isolada em unha única, bem como, descrever a sensibilidade e

especificidade dos sinais dermatoscópicos (28). Os autores identificaram padrões dermatoscópicos peculiares e recorrentes nos casos de onicomicose subungueal distal lateral e não vistos nos casos de trauma como (a) borda espiculada proximal à área de onicólise (sensibilidade=100%), e (b) estrias longitudinais (sensibilidade=86.5%, 95% CI = 75.5–95.5%; especificidade=sensibilidade).

Quadro 3 – Achados dermatoscópicos da onicomicose ungueal

NAKAMURA & COSTA, 2012 [§]	<p>Lâmina ungueal</p> <p>Cromoníquia: amarela/marrom/verde/relacionada a trauma (hematoma)</p> <p>Onicólise: distal/lateral/distal lateral</p> <p>Opacidade</p> <p>Estrias esbranquiçadas longitudinais</p> <p>Borda livre ungueal</p> <p>Ceratose subungueal: aspecto em ruínas</p> <p>Cromoníquia: ventral/dorsal</p> <p>Dermatofitoma</p> <p>Pele adjacente à unha</p> <p>Ressecamento</p> <p>Descamação</p>
PIRACCINI <i>et al.</i> , 2013 ^α <i>n</i> =50	<p>Lâmina ungueal</p> <p>Margem proximal da onicólise de limite irregular e espiculado</p> <p>Estrias longitudinais</p> <p>Pontos e glóbulos enegrecidos devido a hemorragias subungueais</p> <p>Áreas homogêneas opacas de coloração branca, amarelada ou marrom (onicólise)</p>

§: *n* não exposto pelos autores; α: estudo envolvendo apenas pacientes com DSLO. Fonte: Elaboração própria pelo autor, segundo NAKAMURA & COSTA, 2012 (29) e PIRACCINI *et al.*, 2013 (28).

1.2.4.3 Diagnóstico laboratorial da infecção ungueal

Estudos de custo efetividade realizados nos Estados Unidos demonstraram ser mais vantajoso, sob o ponto de vista econômico, a realização de avaliação micológica em todos os pacientes com suspeita clínica de onicomicose, do que apenas tratá-los empiricamente (30). Tal recomendação é embasada no alto custo da terapêutica sistêmica bem como pela habitual necessidade de tratamentos de longa duração, sobretudo em pacientes idosos ou com extenso acometimento ungueal.

Por conseguinte, testes micológicos de alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, bem como baixo custo, são características desejáveis a testes a serem usados no rastreio de paciente com suspeita da doença. Para tal, LILLY *et al.*, 2006 (31) desenvolveram estudo visando avaliar a efetividade de testes micológicos vastamente usados no diagnóstico da onicomicose, quando realizados por diversas técnicas e/ou interpretados por diversos profissionais, ($n=204$). A avaliação de fragmento ungueal (*clipping*) corado pelo PAS se mostrou como método mais sensível para o diagnóstico (98,8%), sendo seguido pela microscopia direta com clarificação pela potassa (KOH) (79,3-94,5%) e pela cultura (57,3-69,3%). Entretanto, o PAS, apesar de muito sensível, apresentou a pior relação custo benefício dentre todos os testes, levando os autores a indicar o uso de microscopia direta com clarificação pelo KOH com coloração pelo clorazol negro como método de escolha dentre os avaliados (31).

No Brasil, o uso combinado da microscopia direta com clarificação pelo KOH e da cultura na avaliação inicial dos pacientes é comum, e quase que sistemática. Entretanto, a positividade da cultura não é necessária ou suficiente para a indicação do diagnóstico da doença, já que fungos podem ser isolados a partir de unhas normais e nem todas as unhas doentes determinarão isolamento do agente. Assim, é de grande valia ressaltar a obrigatoriedade da cultura apenas como controle de cura já que o teste se presta à avaliação da viabilidade biológica dos elementos fúngicos eventualmente presentes na amostra, tendo menor importância como ferramenta diagnóstica inicial (12,27). Por conseguinte, o correto diagnóstico dependerá da concomitância de achados laboratoriais e de critérios clínicos (25).

Quanto à realização de antifungograma, estudos ainda são divergentes quanto ao seu uso rotineiro e valor prático, pois não há estreita correlação entre a resistência detectada *in vitro* e a encontrada clinicamente (21).

1.2.5 Diagnóstico de cura clínica e micológica

Não há consenso quanto aos critérios a serem usados na determinação de cura ou falha terapêutica em ensaios clínicos, ou mesmo na prática diária. Ao longo do tempo, diversos autores têm se valido da avaliação micológica negativa, através de cultura, em associação à avaliação clínica mostrando completo clareamento da lâmina ungueal, para determinar a real cura dos pacientes.

Quadro 4 – Critérios de cura e de falha terapêutica propostos para a avaliação de pacientes em ensaios clínicos, segundo aspectos clínicos e laboratoriais

Critérios para definição de cura global (clínica e micológica)	Completa ausência de sinais de onicomicose (neste caso, é dispensável a avaliação micológica)	ou Avaliação micológica negativa, acompanhada de um ou mais dos seguintes: <i>(a) hiperkeratose subungueal distal ou onicólise residual acometendo menos que 10% da extensão da lâmina ungueal;</i> <i>(b) espessamento ungueal que não melhora com tratamento devido comorbidades</i>
Critérios para definição de falha terapêutica	Avaliação micológica positiva	ou Presença de quaisquer dos quatro seguintes sinais, mesmo na presença de avaliação micológica negativa: <i>(a) alterações residuais compatíveis com infecção por dermatófitos acometendo área superior a 10% da lâmina ungueal;</i> <i>(b) máculas branco-amareladas ou castanho-alaranjadas, ou estrias ungueais;</i> <i>(c) hiperkeratose acometendo os recessos ungueais laterais</i>

Fonte: Traduzido e modificado de SCHER *et al.*, 2007 (25).

O principal ponto de atrito se estabelece quanto do uso de testes que carecem da capacidade de avaliação da viabilidade biológica dos achados, e.g. exame micológico direto, *clipping* ungueal, etc. Tais exames podem revelar a presença de hifas nas mostras analisadas, porém não determinam se as mesmas são viáveis, e assim não seriam adequados à avaliação de cura microbiológica.

Por conseguinte, um grupo de especialistas de várias nacionalidades publicou proposta de critérios visando dar maior uniformidade ao assunto (Quadro 4) (25).

1.2.6 Tratamento da onicomicose

A onicomicose pode causar desde simples constrangimento aos pacientes acometidos, bem como atuar como porta de entrada a outros agentes infecciosos, predispondo a infecções regionais ou sistêmicas, como erisipela e celulite, sobretudo em pacientes portadores de comorbidades, e.g. imunossupressão, insuficiência venosa periférica e diabetes mellitus. Tais dados, por si só, já justificariam os esforços em tratar precocemente estes pacientes. No entanto, é sabido que tais grupos de pacientes são usualmente polimedicados e, por conseguinte, estão em demasia sujeitos à ocorrência de interações medicamentosas indesejadas, justificando cautela na indicação de antifúngicos sistêmicos.

Não restritos à toxicidade, outros desafios dificultam o tratamento, dentre os quais, a grande diversidade de patógenos, a longa duração dos tratamentos (3 a 18 meses), a baixa penetração das drogas na lâmina ungueal, o alto custo das medicações tópicas e sistêmicas, as altas taxas de não resposta, recidiva e/ou reinfecção (21,30,32).

1.2.6.1 Tratamento tópico

Dada a possibilidade de interação das medicações sistêmicas e seus efeitos colaterais, ainda existe amplo espaço para o uso de medicações tópicas ou terapias baseadas em equipamentos.

A queratina ungueal, compacta e dura, apresenta-se pouco permeável aos agentes externos, restringindo o acesso tanto de drogas quanto de microrganismos (33). Embora os agentes tópicos garantam proximidade com o sítio de infecção, a manutenção da droga em níveis terapêuticos é tarefa difícil. Por conseguinte, muitos autores tem historicamente desencorajado o uso isolado da terapia tópica.

Entretanto, o surgimento de novas medicações nas últimas décadas tem garantido certo espaço ao tratamento tópico. Autores advogam seu uso apenas em casos leves de DLSO, com afecção limitada a não mais que 02 unhas, com envolvimento de até os 2/3 distais da lâmina, e aos casos de SO simples (34,35).

As preparações tópicas mais ativas são representadas pelos esmaltes. Duas drogas são amplamente comercializadas sob tal apresentação no Brasil e no mundo – o ciclopirox 8% e a amorolfina 5%. Tais esmaltes, após a aplicação, formam um filme insolúvel à água sobre toda a superfície da lâmina ungueal. O processo de evaporação aumenta a concentração do ativo no filme muito além da concentração da apresentação comercial, constituindo um depósito da droga e potencializando a penetração dos ativos pelo aumento do gradiente transungueal (35). Ao ser liberado, o ativo atravessa toda a espessura da lâmina e conseqüentemente atinge o leito ungueal exercendo sua ação terapêutica (33,35).

Tais medicações têm mostrado taxas razoáveis de cura clínica e micológica, as quais variam de 9 a 56% (36-40).

1.2.6.1.1 Amorolfina

O cloridrato de amorolfina (C₂₁-H₃₅-NO.HCl) é droga antifúngica pertencente à classe dos agentes morfolínicos, com atividade fungicida e fungistática (Figura 4). Age predominantemente sobre a síntese da membrana celular fúngica, por ação inibitória sobre duas enzimas fúngicas – delta-14-redutase e delta-7-8-isomerase – envolvidas na formação do ergosterol, resultando em consequente acúmulo de ergosterol no citoplasma celular, e impedindo a formação da membrana celular fúngica (41).

A amorolfina possui amplo espectro de ação fungistática *in vitro*, sendo ativa contra fungos dermatófitos, leveduras, fungos filamentosos não-dermatófitos, fungos demáceos, fungos dimórficos e bactérias do gênero *Actinomyces* (42-45). Os agentes dermatófitos são sensíveis à amorolfina, diferente de outros agentes como *Aspergillus*, zigomicetos e *Fusarium*, os quais são pouco sensíveis à ação da droga (41).

A amorolfina apresenta ainda ação fungicida sobre várias espécies fúngicas, entretanto, tal característica é dependente da concentração e do tempo de exposição à substância. *In vitro*, níveis de 0.001µ/ml, quando mantidos por mais de 48 horas, apresentam ação fungicida para a grande maioria dos dermatófitos (41,46).

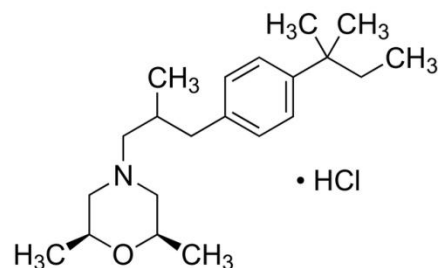


Figura 4 – Estrutura química do cloridrato de amorolfina. Fonte: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/sml0283?lang=pt®ion=BR>. Acesso em 31/01/2013

O esmalte de amorolfina comercialmente disponível no Brasil apresenta-se como solução transparente, e contém em sua fórmula a amorolfina a 5%, Eudragit RL 100, glicerol triacetato, butil acetato, etil acetato e o etanol. Segundo informações contidas em bula do produto, o esmalte deve ser aplicado de 1 a 2 vezes por semana, pelo período de 6 meses (quirodácilios) a 9-12 meses (pododácilios) (45).

A molécula da amorolfina apresenta propriedades lipofílicas, e se apresenta sob forma não ionizada no pH ungueal, próximo a 7,4. Estas características, bem como a concentração da droga, o veículo/solvente utilizado e a frequência de aplicação são importantes elementos para a penetração da amorolfina através da lâmina ungueal e da parede celular fúngica (35).

Estudo *in vitro* com o esmalte de amorolfina a 5% aplicados a unhas de diversas morfologias e durezas, demonstrou peculiaridades da farmacocinética apresentada pela droga. Após 24 horas de contato com a lâmina, as concentrações são cerca de 100 vezes mais altas nas camadas superficiais da unha do que nas camadas inferiores (46). Entretanto, mesmo as pequenas concentrações alcançadas no leito ungueal ainda se mostraram suficientes para inibir o crescimento da maioria das espécies de dermatófitos (35,46).

A capacidade de penetração da amorolfina através da lâmina ungueal, alcançando o tecido subungueal, foi também demonstrada em pacientes com onicomicose. Dois grupos de pacientes foram submetidos ao uso do esmalte de amorolfina 5% ou em etanol ou em cloreto de metileno, duas vezes por semana, por período de 4 semanas. Material subungueal foi coletado aos 3, 7, 10 e 14 dias após a interrupção do tratamento e testado para o crescimento de agentes fúngicos em meios de cultivo específicos e quanto sua capacidade de inibir o crescimento de inóculos frescos de *T. rubrum*. Tais testes visaram avaliar a presença de agentes fúngicos viáveis na amostra e a biodisponibilidade da droga nos debris subungueais, respectivamente. Após período de 14 dias, 91% das amostras apresentavam atividade inibitória sobre os inóculos de *T. rubrum* e 84% das amostras não resultavam em crescimento fúngico nas culturas. Tais resultados ressaltam não apenas a capacidade de penetração da amorolfina no material subungueal, mas também a manutenção local de concentrações antifúngicas efetivas (47).

A importância da concentração do ativo quanto à farmacocinética tópica da amorolfina foi também alvo de estudo *in vitro* (Figura 5) (33), reproduzido *in vivo* (38). Este último estudo demonstrou o efeito clínico de duas diferentes concentrações de amorolfina em esmalte, 2 e 5%, no tratamento da onicomicose, através de ensaio clínico randomizado. Inicialmente, 157 pacientes com onicomicose subungueal distal lateral com até 80% de extensão de comprometimento da lâmina foram incluídos e randomicamente distribuídos em 02 grupos, os quais seriam tratados com amorolfina a 2% ou a 5%, pelo período de 6 meses.

Após perdas, 100 pacientes concluíram a avaliação clínica e micológica três meses após o fim do tratamento. Os resultados demonstraram melhora/cura clínica em 67% e cura micológica em 55% dos pacientes do grupo de amorolfina 2%; e melhora/cura clínica em 70% e cura micológica em 60% dos pacientes do grupo de amorolfina a 5%. A taxa global (clínica + micológica) de cura foi 38% no grupo de amorolfina 5% ($n=51$) versus 12% no grupo de amorolfina 2% ($n=49$) (38).

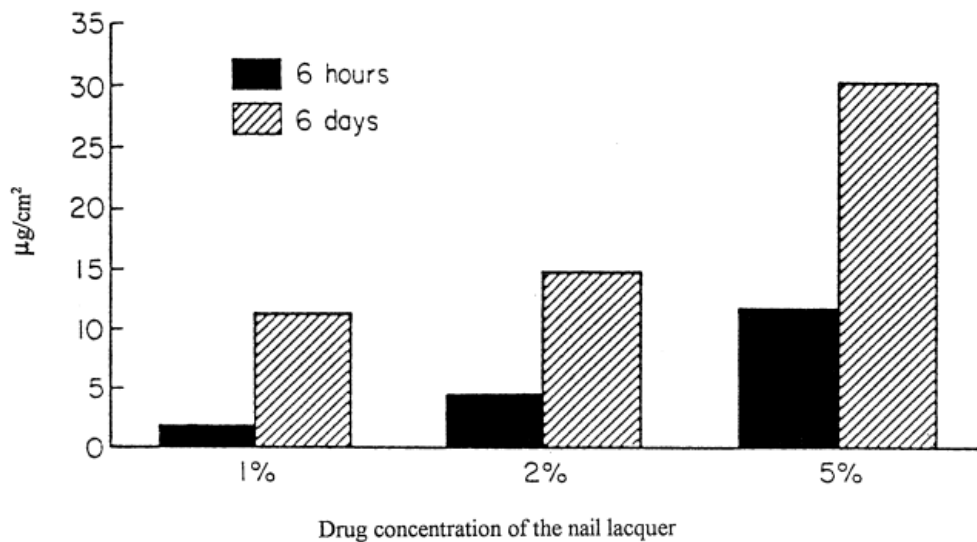


Figura 5 – Penetração *in vitro* da amorolfina em membranas de cascos suínos em função de sua concentração no esmalte. Há um incremento na penetração da amorolfina de acordo com o aumento do tempo de exposição e aumento da concentração da droga no esmalte (6 horas versus 6 dias). Fonte: Modificado de PITTROF *et al.*, 1992 (33).

1.2.6.1.2 Ciclopirox olamina

O ciclopirox é um derivado da hidroxipiridona (6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone) e apresenta vasto espectro de ação antifúngica, sendo efetiva contra a maioria dos fungos patogênicos responsáveis pela onicomicose. Apresenta ação fungicida *in vitro* contra *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*, as principais espécies causadoras de doença ungueal. Ainda, apresenta-se igualmente eficaz contra *Candida* sp. e fungos não filamentosos (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* sp. e *Scytalidium hyalinum*) (36).

Embora seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente conhecido, apresenta mecanismo distinto dos azóis e alilaminas. A droga quelata cátions polivalentes, tais como o Fe^{3+} , resultando em alterações na função mitocondrial fúngica, bem como em inibição de enzimas metais-dependentes – catalase e peroxidase –, responsáveis pela degradação de radicais peróxidos na parede celular (GUPTA, 2001).

Suas formulações em esmalte, utilizadas para tratamento tópico, demonstraram ser efetivas no tratamento da onicomicose em diferentes regimes de administração, diário a semanal, proporcionando taxas variáveis de cura micológica (32-71,4%) e cura global (9-51,8%) (36, 40,48).

1.3 LASER DE Er:YAG

O Érbio é um dos elementos químicos pertencentes ao grupo de metais terrestres raros. É utilizado vastamente na forma de íon trivalente (Er^{3+}) como elemento dopante (“contaminante”) em diversos meios sólidos de LASER (YAG, YLF, YALO, etc.). Sob tal emprego, tem como função absorver energia a partir de variadas fontes de estímulo, como lâmpadas de flash ou LASERS de diodo, permitindo assim a emissão dos feixes de LASER. YAG é um acrônimo para *yttrium aluminum garnet* ($Y_3Al_5O_{12}$), um composto sintético que se tornou popular na forma de cristais na década de 1960. A irradiação de cristais de Er:YAG produz emissão

em variados comprimentos de onda, as quais têm sido utilizadas nas mais diversas áreas da ciência, dentre as quais a medicina, a odontologia e a indústria de metais. A transição óptica ${}^4I_{11/2} \rightarrow {}^4I_{13/2}$ dos íons de Er^{3+} gera emissão infravermelha de comprimento de onda de $2940\mu\text{m}$, a qual apresenta alta afinidade pela água (10 vezes maior que o LASER de CO_2), e tem sido amplamente empregada na área médica nas últimas décadas (Figura 6) (49).

A interação do LASER de Er:YAG com o tecido alvo se dá através de uma reação foto ablativa onde a energia do LASER é capaz de determinar a liquefação e vaporização tecidual, seguida por expulsão do material liquefeito através de forças hidrodinâmicas em velocidade supersônica. A energia absorvida pelo tecido é usada para a transição dentre os estados de vaporização e liquefação, com o excesso de energia sendo transformado em energia cinética. Certo limiar de intensidade deve ser atingido para o alcance da foto ablação, sendo tal alvo dependente do número de pontes moleculares a serem dissociadas, bem como, da viscosidade e propriedades abortivas e elásticas teciduais.

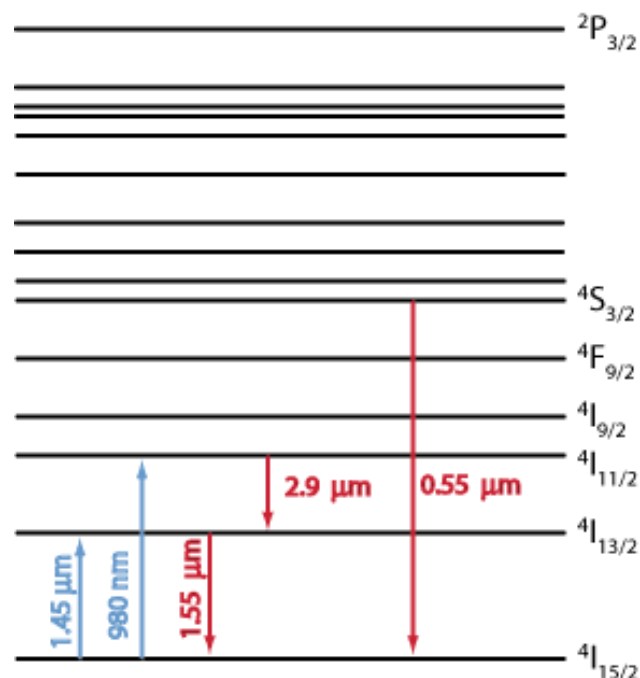


Figura 6 – Estrutura dos níveis de energia dos íons trivalentes de Érbio (Er^{3+}) e transições ópticas comuns. Os mecanismos de excitação e relaxação radioativas estão indicados por linhas contínuas. Fonte: Modificado de PASCHOTTA, 2008 (49).

Em tratamentos cosméticos cutâneo, o processo de foto ablação é utilizado para a destruição de estruturas teciduais epidérmicas e dérmicas, de forma controlada (50-52). A interação do LASER de Er:YAG com o tecido, ao ocorrer predominantemente através de uma reação foto ablativa, apresenta vantagem adicional quando comparado com o LASER de CO₂ no que tange a proteção dos tecidos adjacentes do dano térmico residual. O LASER de CO₂ desencadeia sua ação, sobretudo, através de uma reação foto térmica, gerando grande volume de energia térmica que se dissipa pelo tecido adjacente, com conseqüente aumento dos riscos de hiperpigmentação cutânea. Tais características produzem, no entanto, maior desnaturação e contração das fibras colágenas, bem como, garantem um maior poder hemostático ao LASER de CO₂ (50-52).

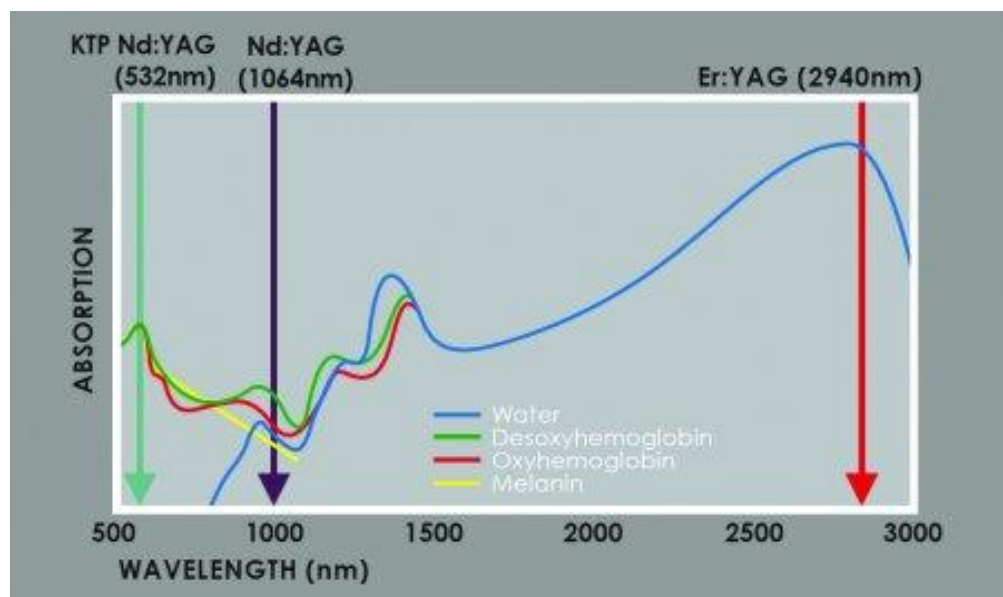


Figura 7 – Coeficientes de absorção dos principais cromóforos cutâneos segundo comprimentos de onda. Fonte: http://www.fotona.com/media/img/technology/wavelengths_OK.jpg. Acesso em 05/05/2013

A máxima afinidade do LASER de Er:YAG pela água (Figura 7) determina menor capacidade de penetração do mesmo em tecidos com alto conteúdo hídrico, não sendo assim ideal para ablação tecidual profunda, necessária para o tratamento cosmético de rugas muito acentuadas ou cicatrizes de acne intensas. Tempos de

pulso de 250 μ s determinam penetração na epiderme limitada a cerca de 10-15 μ m (50,52).

1.3.1 Uso de LASERS ablativos no tratamento da onicomicose

NEEV *et al.*, em 1997, investigaram a utilização de vários LASERS pulsados na ablação controlada *in vitro* da lâmina ungueal extraída de cadáveres, *i.e.* Er:YAG (2940nm, 250 μ s), Ho:YSGG (2080nm, 250ms), XeC1 Excimer (308nm, 15ns), e um sistema de pulso variável “*Chirped Pulse Amplifier*” (1050nm, 350fs) (5). Os LASERS foram avaliados quanto a propriedades ablativas e a danos colaterais à lâmina. Dentre os LASERS investigados, o Er:YAG 2940nm, infravermelho de alta afinidade, demonstrou ótima ablação linear, de 20 μ m/pulso (10J/cm², 250 μ s, diâmetro de feixe: 1mm), inferior apenas ao sistema “*Chirped Pulse Amplifier*”.

Quanto aos efeitos colaterais à lâmina, o Er:YAG provocou danos colaterais negligenciáveis nas crateras rasas, e poucas porém largas fendas nas crateras profundas; as paredes e assoalho das crateras não apresentaram sinais de derretimento (Figura 8) (5).

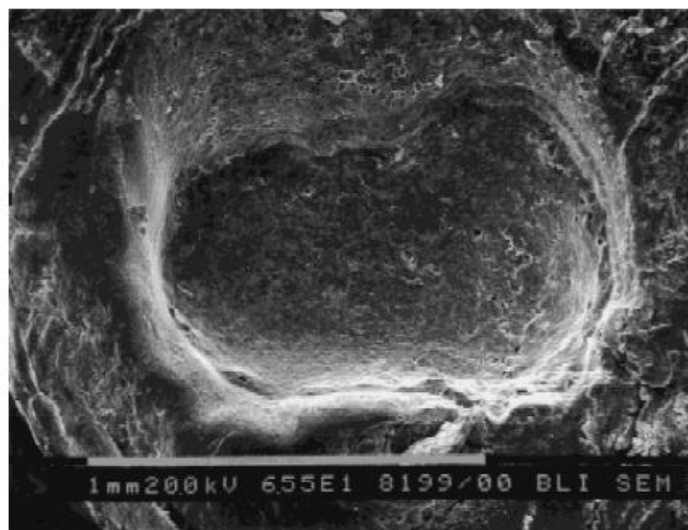


Figura 8 – Microscopia eletrônica de varredura de cratera criada pelo LASER de Er:YAG no leito ungueal. Fonte: Modificado de NEEV *et al.*, 1997 (5).

FOSS, 2005 (53), publicou artigo acerca de sua experiência pessoal no uso do LASER de Er:YAG em indicações alternativas (“*off-label*”). Quanto à onicomicose, o autor apresenta casos tratados, desde 1999, por ablação ungueal visando remoção de toda a porção comprometida pela doença, como demonstrado pela Figura 9 (A). O autor refere ainda a possibilidade de realização de perfurações proximais à área de ablação, as quais são preenchidas com antifúngicos tópicos, segundo o mesmo, visando dar proteção à matriz ungueal contra a progressão proximal da doença (Figura 9, A-B). A ablação das porções mais espessas é feita com parâmetros de 1-1,5J/cm² (10Hz; diâmetro de feixe: 5mm), os quais são reduzidos para permitir maior precisão e conforto ao paciente na finalização do processo (0,3J/cm²; 3-5Hz; diâmetro de feixe: 1mm). Alguns pacientes demandam a realização de várias sessões, em geral até três, para conclusão do tratamento. Dados acerca de cura clínica ou micológica não foram apresentados pelo autor (53).

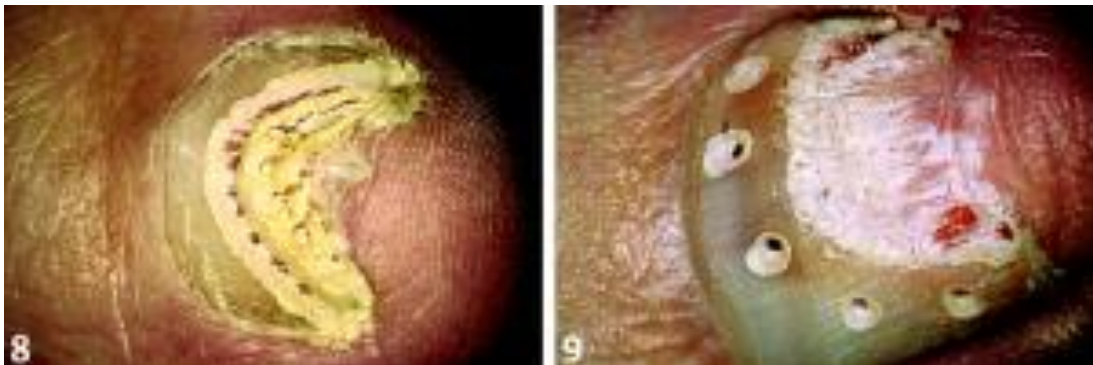


Figura 9 – Tratamento da onicomicose com uso do LASER de Er:YAG segundo técnica descrita por FOSS, 2005. Fonte: Modificado de FOSS, 2005 (53).

Dr. Volker Kunzelmann (Dessau, Alemanha), durante a 34^a Conferência da Sociedade Micológica de Língua Alemã (*Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft*, 2001), também demonstrou sua técnica pessoal empregando o LASER de Er:YAG no tratamento da onicomicose, com a retirada de toda a área da lâmina comprometida pela infecção. As margens de tratamento, histologicamente estéreis, seriam adequadas ao recebimento da terapêutica oral subsequente, segundo relata o autor. A técnica foi originalmente desenvolvida visando aumentar a eficácia da terapêutica sistêmica, diminuindo a dose das drogas orais, e conseqüentemente, o

custo total e tempo de tratamento. O autor apresentou dados sobre casuística pessoal acerca do tratamento de 50 pacientes (idade média, 52 anos), apresentando exame micológico direto (86%) ou cultura (62%) positivos antes do tratamento. Houve cura clínica em todos os pacientes após 4 a 9 meses, com negatificação das culturas em todos os pacientes, e redução das doses totais de medicação sistêmica utilizada em cerca de 30% (54).

Já quanto ao LASER de CO₂, BOROVOY, 1992 (55), desenvolveu ensaio clínico não controlado com o emprego da tecnologia no tratamento da onicomicose. Duzentos pacientes portadores de onicomicose com unhas hipertróficas/distróficas foram tratados através de protocolo¹ envolvendo o (a) debridamento ungueal mecânico com remoção do excesso de espessura da lâmina, seguido pela (b) aplicação do LASER de CO₂ na área acometida, com criação de fenestrações horizontais distando 1mm entre si, em um padrão em “*waffle*”, e (c) aplicação de cremes antifúngicos, à base de ciclopirox olamina, clotrimazol ou econazol, de imediato, e subsequentemente duas vezes ao dia por período de 12 a 18 meses.

¹ The nails were debulked mechanically using a stainless steel power burr. A series of horizontal fenestrations then were made with a CO₂ laser penetrating the nail plate. The laser was set at 8 to 10 watts for .05 to .1 seconds in the pulsed mode, with an aperture of 1.0 mm. The fenestrations were made in all infected nail tissue and were placed within 1.0 mm apart. Borovoy *et al.*, 1992 (55).

Os autores advogaram que a criação de fenestrações na superfície da lâmina ungueal destruiria os fungos, bem como permitiria uma maior absorção dos agentes tópicos utilizados no estudo. Alguns pacientes necessitaram de reaplicações do LASER em intervalos de 90 dias, ao total de até três intervenções ao longo do estudo. As taxas de cura clínica, sem recorrência após três anos de seguimento, alcançaram 75% ($n=200$). Os autores não apresentaram dados acerca dos índices de cura micológica (55).

Um ensaio clínico também desenvolvido com o uso do LASER de CO₂, envolvendo avulsão de toda a área acometida pela onicomicose, a exemplo da técnica empregada por Dr. Kunzelmann, 2001 (54) e FOSS, 2005 (53), demonstrou taxas de melhora e cura clínica também satisfatórias, próximas a 70% ($n=50$) (56).

2.0 OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste estudo é avaliar o uso do LASER de Er:YAG no aumento da eficácia terapêutica do esmalte antifúngico de amorolfina a 5% no tratamento da onicomicose, a partir da análise de critérios clínicos e microbiológicos.

A partir do objetivo principal se depreendem as seguintes hipóteses:

H0: O uso combinado do LASER de Er:YAG 2940nm com o esmalte de amorolfina 5% não é mais efetivo – cura clínica + cura micológica – do que o uso isolado do esmalte de amorolfina 5% no tratamento dos casos de onicomicose subungueal distal lateral;

H1: O uso combinado do LASER de Er:YAG 2940nm com o esmalte de amorolfina 5% é mais efetivo – cura clínica + cura micológica – do que o uso isolado do esmalte de amorolfina 5% no tratamento dos casos de onicomicose subungueal distal lateral.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a frequência dos achados dermatoscópicos na onicomicose subungueal distal lateral (DSLO) e sua sensibilidade no diagnóstico da doença.

3.0 PACIENTES E MÉTODOS

Para o cumprimento dos objetivos principal e secundário, foram realizadas duas avaliações distintas, através do desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado e um estudo transversal descritivo, respectivamente.

3.1 AMOSTRA

Pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, com diagnóstico de onicomicose ungueal do tipo subungueal distal lateral foram convidados a participar do estudo. Os pacientes necessitavam preencher critérios clínicos para o diagnóstico da doença, como apresentados no Quadro 2 (25), e ter confirmação do agente etiológico das espécies *T. rubrum* ou *T. mentagrophytes* isolados através de cultura para fungos em amostras de pelo menos uma de suas unidades ungueais comprometidas.

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deveriam atender a todos os critérios de inclusão que se seguem: diagnóstico de onicomicose subungueal distal lateral sem comprometimento de matriz e limitada a 2/3 da lâmina ungueal, indicação de tratamento tópico, ausência de tratamento tópico ou sistêmico realizado nos seis últimos meses prévios ao início do estudo, ausência de uso de drogas imunossupressoras ou de diagnóstico de imunossupressão congênita ou adquirida, ausência de diagnóstico de comorbidades descompensadas/sem tratamento (diabetes descompensado, insuficiência venosa grave de membros inferiores, insuficiência cardíaca, etc.), ter mais que duas unidades ungueais comprometidas e com características similares quanto à gravidade de danos, ter idade de 40 a 75

anos, possuir nível social ou cultural que permita a compreensão das orientações relacionadas ao estudo.

3.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão utilizados foram: uso de esmaltes cosméticos durante o período de estudo, falta a mais de uma das visitas programadas, interrupção do tratamento por mais de 15 dias, ocorrência de efeitos colaterais graves relacionados ao esmalte de amorolfina, a ocorrência de gestação ou patologias determinando o uso de imunossupressores durante o estudo.

3.1.3 Aspectos éticos

O estudo foi registrado no banco norte-americano de ensaios clínicos [Clinical Trials: www.clinicaltrials.gov] sob a identificação NCT01528813, bem como, recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (Nº 056/2011).

3.2 ESTUDO TRANSVERSAL DESCRITIVO

O estudo transversal descritivo envolveu a avaliação dermatoscópica das unidades ungueais visando descrever a frequência dos achados dermatoscópicos em pacientes com diagnóstico de onicomicose ungueal do tipo subungueal distal lateral. Todos os pacientes participantes foram submetidos à avaliação dermatoscópica antes do início do estudo. Os achados foram catalogados e posteriormente avaliados quanto a sua sensibilidade no diagnóstico da doença.

3.2.1 Avaliação dermatoscópica

Imagens dermatoscópicas da face dorsal da lâmina ungueal foram captadas com uso de máquina fotográfica digital (DSC-W320 Cyber-shot, Sony Corporation of America, USA; 0X) acoplada a instrumento portátil de dermatoscopia por luz polarizada (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X), sem o uso de géis ou soluções de contato.

Os sinais dermatoscópicos avaliados seguiram o roteiro daqueles descritos previamente para a DSLO:

- Onicólise;
- Hiperkeratose subungueal;
- Borda espiculada proximal à área de onicólise (*spikes signal*);
- Discromia ou opacidades ungueais;
- Estrias longitudinais;
- Descamação periungueal.

Os achados de opacidade ungueal e discromia foram agregados, já que envolvem uma gama de alterações da coloração ungueal decorrentes de diversos fatores inespecíficos.

3.3 ENSAIO CLÍNICO PAREADO E RANDOMIZADO

Foi realizado ensaio clínico controlado, randomizado, unicêntrico e aberto, visando avaliar a eficácia do LASER de Er:YAG 2940nm combinado ao esmalte de amorolfina a 5% no tratamento de pacientes com onicomicose subungueal distal

lateral, em comparação ao esmalte de amorolfina a 5% usado isoladamente como controle.

Hipoteticamente, a ablação fracionada da lâmina ungueal criaria orifícios através da espessura ungueal, pelos quais haveria uma maior penetração da droga, facilitando seu alcance à massa fúngica subungueal e eventuais dermatofitomas locais. Além disso, a maior superfície de contato com o esmalte também contribuiria para o aumento da permeação da droga na lâmina ungueal.

3.3.1 Randomização

A randomização foi feita através da técnica de pares emparelhados. Após inclusão dos pacientes no estudo, todas as unidades ungueais afetadas em um mesmo paciente foram identificadas e agrupadas aos pares, de forma que uma unidade se assemelhasse ao máximo à outra quanto a características anatômico-morfológicas (ex. hálux - hálux, indicador - indicador, etc.) e patológicas (nível de danos causados pela doença).

Posteriormente, a primeira unidade de cada par foi randomizada por sorteio (randomização simples) para um dos grupos de estudo, sendo, por conseguinte, a segunda unidade ungueal do par alocada automaticamente no outro grupo de estudo.

3.3.2 Intervenções nos grupos de estudo

As intervenções realizadas nas unidades ungueais alocadas em cada um dos grupos de estudo são descritas abaixo:

- Grupo L+A (Intervenção) - As lâminas ungueais foram submetidas à ablação fracionada (Figura 10), em única sessão, com uso do LASER de Er:YAG 2940nm (Etherea, Industra, São Carlos, Brasil), de acordo com os seguintes parâmetros:

fluência de 50mJ/mtz, duração de pulso de 2ms e frequência de 1Hz. Durante a aplicação do LASER a uma determinada área, a peça de mão era mantida estática, de forma que os feixes de LASER de pulsos subsequentes fossem coincidentes com os anteriores. Moldes com diferentes formatos geométricos, construídos a partir de lâminas metálicas, foram utilizados para limitar os feixes de LASER apenas às áreas de tratamento, protegendo o tecido periungueal de danos indesejáveis (Figura 11). O número de pulsos aplicados a cada área doente foi determinado de forma subjetiva porém relacionado ao nível de hiperqueratose subungueal, muito embora, não tenha sido feito controle da profundidade das perfurações devido a limitações técnicas. Toda a área acometida pela infecção, determinada clinicamente a olho nu no momento da aplicação do LASER, foi tratada, bem como 2 a 3mm proximais de área adjacente não envolvida, como margem de segurança (Figura 10). A aplicação inicial do esmalte antifúngico foi realizada imediatamente após a aplicação do LASER. Foi orientada a limpeza/remoção do esmalte com álcool isopropílico e reaplicação a cada 07 dias, por período total de 06 meses. As unhas, por ventura, não incluídas no estudo, mas comprometidas, também foram tratadas visando minimizar riscos de reinfecção.



Figura 10 – Esquema de aplicação do LASER de Er:YAG na superfície da lâmina ungueal. Fonte: Elaboração própria pelo autor.



Figura 11 – Moldes metálicos de diversos formatos geométricos utilizados para a proteção dos tecidos periungueais.

- Grupo A (Controle): A aplicação do esmalte antifúngico foi realizada nas unhas do grupo controle, após limpeza da lâmina ungueal. Foi orientada a limpeza/remoção do esmalte com álcool isopropílico e reaplicação a cada 07 dias, por período total de 06 meses. As unhas, por ventura, não incluídas no estudo, mas comprometidas, também foram tratadas visando minimizar riscos de reinfecção.

3.3.3 Avaliações clínicas e micológicas

Todas as unidades ungueais foram submetidas à avaliação clínica fotográfica e avaliação dermatoscópica antes do início do tratamento e posteriormente aos 60 e 180 dias de tratamento. Avaliações micológicas – exame direto e cultura – foram realizadas antes do início do tratamento, em atenção aos critérios de inclusão, e ao fim do estudo, após 06 meses de tratamento.

3.3.3.1 Avaliação clínica

Imagens clínicas foram obtidas através de máquina fotográfica digital (DSC-W320 Cyber-shot, Sony Corporation of America, USA; 0X), sob iluminação artificial, aos 60 e 180 dias.

Os dados foram avaliados de forma aberta pelo autor do estudo, segundo as variáveis abaixo:

- Melhora clínico-dermatoscópica: definida como redução da área ungueal acometida pela infecção, associada a outros parâmetros de melhora avaliados através da análise fotográfica e dermatoscópica, como redução da hiperqueratose subungueal, estrias longitudinais e onicólise;
- Cura global: definida segundo critérios propostos por SCHER *et al.* para definição de cura (Quadro 4) (25).

3.3.3.2 Avaliação micológica

A técnica de coleta de material para a avaliação micológica, nos casos de onicomicose subungueal distal lateral, foi realizada segundo descrito por ELEWSKI, 1996 (57), donde se tem a inicial remoção da lâmina ungueal através de cureta ou cortador de unhas, com posterior raspagem dos debris subungueais e do leito através de cureta, sempre na região mais proximal da área supostamente acometida pelo patógeno. As amostras utilizadas para avaliação da cura micológica (micológico direto e cultura) foram coletadas uma única vez, e sempre em período superior a 10 dias após a finalização do período de tratamento do estudo.

O exame micológico direto foi realizado através de clarificação de escamas e material subungueal pelo uso de solução de hidróxido de potássio (KOH) a 20% e dimetilsulfóxido (DMSO) a 40%, sob microscopia ótica comum (magnificação, 10X). Já a cultura para fungos, foi realizada através da semeadura de escamas e material subungueal nos meios ágar-Sabouraud dextrose com cloranfenicol, com e sem

cicloheximida, e Mycosel (BD Diagnostic Systems, Alemanha), em tubos inclinados à temperatura ambiente. A identificação dos agentes foi feita pela observação dos aspectos macroscópico e micro-morfológico das colônias, bem como, através de provas fisiológicas e bioquímicas adequadas a cada caso.

A análise final dos dados laboratoriais, aos 180 dias, foi feita segundo as variáveis abaixo:

- Exame micológico direto: definido como “positivo” diante do achado de filamentos septados e ramificados, ou artrosporados;
- Cultura: definida como “positiva” diante do isolamento de quaisquer espécies de agentes dermatófitos. Ambos os isolados de FFND e de Cândidas não foram considerados para a definição de positividade da cultura no presente estudo, mesmo que de espécies potencialmente patogênicas.
- Cura micológica: definida pela presença de ambos os exames micológico direto (KOH) e cultura “negativos”.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa StatsDirect, v.2.8.13, e ainda no ambiente OpenEpi (Estatísticas epidemiológicas de código aberto para a Saúde Pública) (58).

Na avaliação dos dados dermatoscópicos foi determinada a sensibilidade de cada um dos sinais no diagnóstico da DSLO. Foram calculados os respectivos Intervalos de Confiança das frequências de tais sinais para a amostra analisada, ao nível de 95% (IC 95%), através do método *Wilson Score*.

Para a avaliação dos desfechos do ensaio clínico, foi utilizado o teste exato de Liddell, para a análise pareada das frequências das proporções das variáveis, considerando-se $p < 0,05$ para rejeição da hipótese nula de homogeneidade (H_0), sendo ainda determinados os riscos relativos pareados (RRp) com respectivos IC 95%.

4.0 RESULTADOS

Nove pacientes concluíram o presente estudo, com um total de 46 unhas estudadas, sendo 23 unhas atribuídas ao grupo controle (A, $n=23$) e 23 unhas atribuídas ao grupo de estudo (L+A, $n=23$). Não houve perda de pacientes durante o segmento.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes envolvidos no estudo

Paciente	Sexo	Idade	Unhas estudadas (n)	Agentes fúngicos isolados	Comorbidades
PA1	F	50	2	<i>T. rubrum</i> ; <i>Cladosporium</i> sp.	IVPL, RI
PA2	F	73	4	<i>T. rubrum</i>	-
PA3	F	48	4	<i>T. mentagrophytes</i> ; <i>Cladosporium</i> sp.; <i>Fusarium</i> sp.	-
PA4	F	65	4	<i>T. mentagrophytes</i> ; <i>T. cutaneum</i>	HAS
PA5	F	55	2	<i>T. rubrum</i>	-
PA6	F	64	8	<i>T. mentagrophytes</i> ; <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> ; <i>Aspergillus</i> sp.	DM2, HAS, DL
PA7	F	53	8	<i>T. mentagrophytes</i>	-
PA8	F	43	6	<i>T. mentagrophytes</i>	-
PA9	F	41	8	<i>T. mentagrophytes</i> ; <i>Cladosporium</i> sp.	IVPL

IVPL – insuficiência venosa de periférica leve; RI – resistência insulínica; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM2 – diabetes mellitus; DL – dislipidemia

Todos os pacientes envolvidos no estudo foram do sexo feminino, acidentalmente, e apresentavam idade média de $54,6 \pm 10,6$ anos (Tabela 1). Quanto à comorbidades, no que concerne ao metabolismo glicídico, duas pacientes

apresentavam alterações, tendo uma o diagnóstico de resistência insulínica e a outra de DM2, ambas em tratamento apenas com medicação oral, com controle satisfatório dos níveis glicêmicos. Já quanto a alterações vasculares, duas pacientes apresentavam insuficiência venosa de membros inferiores leve, caracterizadas como alterações limitadas ao sistema venoso superficial, segundo avaliação realizada por métodos de imagem (ultrassonografia com *doppler* vascular).

A maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou diagnóstico de infecção pelo *T. mentagrophytes* ($n=6$). Em dois pacientes a infecção ocorreu pelo *T. rubrum*, e em quatro pacientes foi constatada infecção por mais de um agente, dentre os quais, fungos filamentosos não dermatófitos (FFND, e.g. *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp.), considerados como contaminantes.

4.1 ESTUDO TRASNVERSAL DESCRITIVO

A avaliação dermatoscópica das unidades ungueais demonstrou a onicólise (100%), hiperkeratose subungueal (89,1%), discromia/opacidades ungueais (84,5%), descamação periungueal (73,9%) e borda espiculada proximal à área de onicólise (65,2%) como os achados mais frequentes na DSLO (Tabela 2; Figura 12.1-12.3). Todavia, as características da presente amostra, não permitiram a avaliação da especificidade ou dos valores preditivos dos achados dermatoscópicos para o diagnóstico da doença.

Tabela 2 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo achados dermatoscópicos (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

Paciente	Unidade Ungueal	Grupo	Opacidade/discromia	Estrias longitudinais	Borda espiculada	Onicólise distal/lateral	Hiperkeratos e subungueal	Descamação periungueal
PA3	1PD	L+A	X	X	X	X	-	-
	2PD	L+A	-	-	X	X	X	X
	3PE	A	-	-	X	X	X	X
	4PE	A	X	X	X	X	X	X
PA7	1PD	L+A	X	X	X	X	X	X
	1PE	A	X	X	X	X	X	X
	3PD	L+A	X	X	X	X	X	X
	3PE	A	X	-	X	X	X	X
	2PD	A	-	X	X	X	X	X
	2PE	L+A	X	X	X	X	X	X
	4PD	L+A	X	X	X	X	X	X
	4PE	A	X	-	X	X	X	X
PA6	1PD	L+A	X	-	X	X	X	X
	1PE		X	-	X	X	-	-
	3PD	L+A	X	X	X	X	X	-
	3PE	A	X	X	X	X	X	-
	4PD	L+A	X	-	X	X	X	X
	4PE	A	X	-	-	X	X	-
	2PD	A	X	X	X	X	X	X
	2PE	L+A	X	X	X	X	X	X
PA4	1MD	L+A	X	-	-	X	-	-
	1PD	L+A	X	-	X	X	X	X
	3PD	A	X	X	X	X	X	X
	4PE	A	X	-	X	X	X	-
PA2	1ME	L+A	X	-	X	X	-	-
	1PD	A	-	-	X	X	X	X
	1PE	L+A	-	-	X	X	X	X
	3PE	A	X	X	X	X	X	X
PA8	1PE	A	X	X	X	X	X	X
	2PD	A	X	X	X	X	X	-
	2PE	L+A	X	X	X	X	X	X
	3PE	A	X	X	X	X	X	X
	4PD	L+A	X	-	X	X	X	-
	4PE	L+A	X	-	X	X	X	X

“continua”

Tabela 6 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo achados dermatoscópicos (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

“continuação”

Paciente	Unidade Ungueal	Grupo	Opacidade/discromia	Estrias longitudinais	Borda espiculada	Onicólise distal/lateral	Hiperkeratose subungueal	Descamação periungueal
PA5	1PD	A	X	X	X	X	X	X
	1PE	L+A	X	X	X	X	X	X
PA1	1PD	L+A	X	X	X	X	X	-
	1PE	A	X	X	X	X	X	X
PA9	1PD	L+A	X	X	X	X	X	X
	1PE	A	X	X	X	X	X	X
	4PE	A	X	X	X	X	X	X
	1ME	L+A	X	X	X	X	X	X
	1MD	A	-	X	X	X	-	X
	2PD	A	X	X	X	X	X	-
	3PD	L+A	X	X	X	X	X	X
	4PD	L+A	X	X	X	X	X	X
<i>n</i>	46	46	40	30	42	46	41	34
Sensibilidade (%; IC 95%)	-	-	86,9; 74,3- 93,8	65,2; 50,7- 77,3	91,3; 79,6- 96,5	100; 92,2-100	89,1; 76,9- 95,2	73,9; 59,7- 84,4

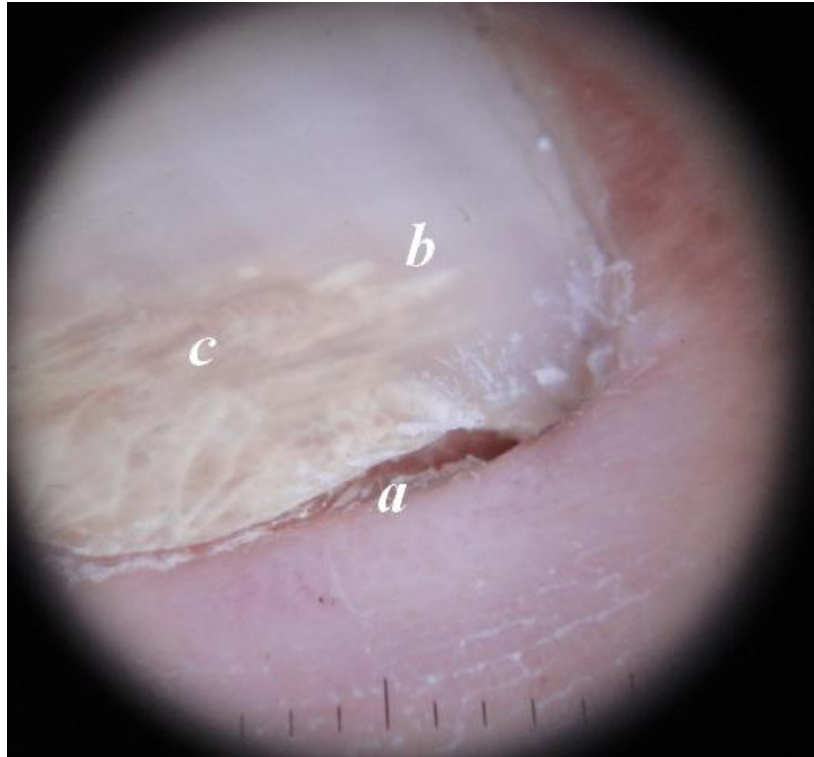


Figura 12.1 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral. Presença dos sinais dermatoscópicos de (a) onicólise, estriações longitudinais (b) e áreas de opacidade/discromia amarelada (c) (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

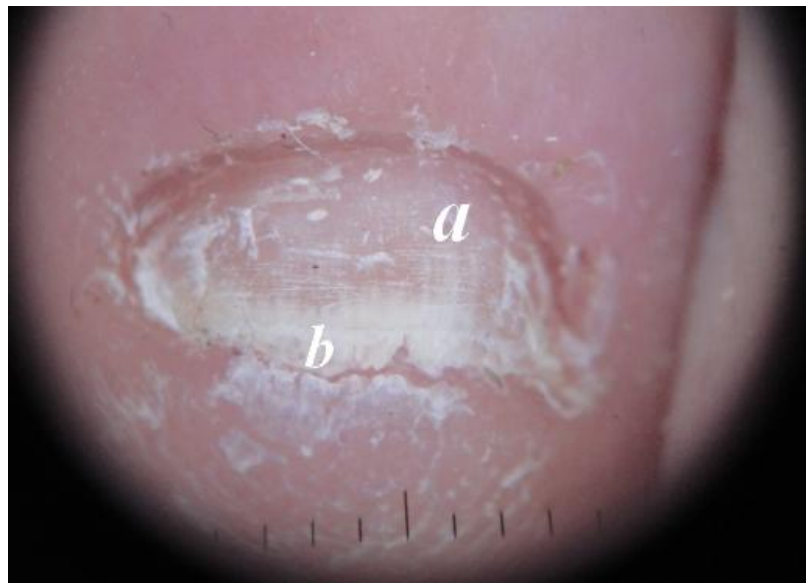


Figura 12.2 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral. Presença dos sinais dermatoscópicos de (a) borda espiculada proximal à área de onicólise e hiperqueratose subungueal (b) (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

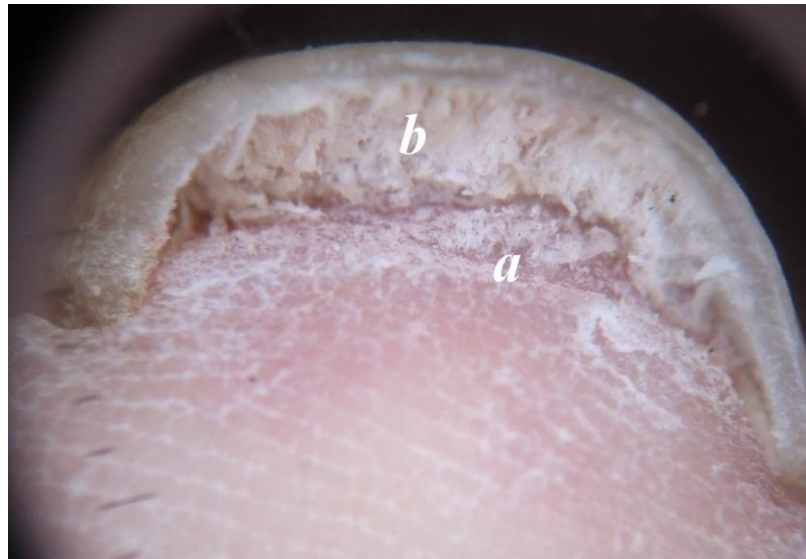


Figura 12.3 – Dermatoscopia ungueal na onicomicose subungueal distal lateral. Presença dos sinais dermatoscópicos de (b) hiperqueratose subungueal com imagem de muro em ruínas e descamação periungueal (a) (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

4.2 ENSAIO CLÍNICO PAREADO E RANDOMIZADO

A aplicação do LASER, realizada em sessão única, foi feita de forma ágil – tempo médio de 5 minutos por unidade ungueal –, tendo sido bem tolerada pelos indivíduos. O número médio de pulsos utilizados para o tratamento das unidades ungueais dos quirodáctilos foi menor que aqueles gastos no tratamento das unidades ungueais podais do segundo ao quinto dedos, ou dos háluces (27, 30 e 82 pulsos, respectivamente). Tal diferença deveu-se principalmente à maior espessura das unidades ungueais podais, bem como, à maior extensão de acometimento da doença naqueles dígitos.

A intensidade média da dor referida pelos pacientes durante a aplicação do LASER foi maior para as unidades ungueais dos háluces e polegares (2,75 pontos) quando em comparação aos demais dedos (3 pontos) (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação da intensidade da dor durante aplicação do LASER segundo unidades ungueais (escala analógica: 0, sem dor; 5, dor intensa)

Paciente	Dígitos	
	I	II-V
PA7	1	3
PA8	-	3
PA9	2	2
PA6	4	3
PA5	2	-
PA4	4	-
PA3	3	4
PA2	3	-
PA1	3	-
Média	2,75	3

A avaliação subjetiva das queixas relacionadas à aplicação do LASER revelou diferentes qualificadores, sendo mais comum a caracterização do desconforto como “dor aguda” ou “sensação de superaquecimento”. Ainda, segundo os pacientes, havia rápida melhora do desconforto após a interrupção dos pulsos do LASER, em até 5 segundos. No presente estudo não foram empregados métodos visando à redução das queixas relacionadas à aplicação do LASER, senão, foi feita apenas a interrupção temporária dos pulsos quanto solicitada pelo paciente.

Outros efeitos colaterais se limitaram a sangramento de pequena monta e curta duração, drenando através das fenestrações do LASER, visto em apenas em uma das unidades ungueais, secundário ao comprometimento do leito ungueal. Não foram observados danos colaterais substanciais aos tecidos periungueais devido à utilização de moldes metálicos de proteção (Figura 11).

As Figuras 13 e 14 mostram o aspecto macroscópico e dermatoscópico de unidades ungueais imediatamente após o tratamento com o LASER Er:YAG. A aplicação do LASER resultou na formação de perfurações na superfície da lâmina ungueal, medindo de 0,1 a 0,8mm de diâmetro, distando 0,2 a 1mm entre si. Não foi

objeto de estudo o controle ou a mensuração da profundidade das perfurações, devido a limitações de conhecimento prévio dos níveis de ablação ungueal obtidos com o equipamento e parâmetros utilizados.

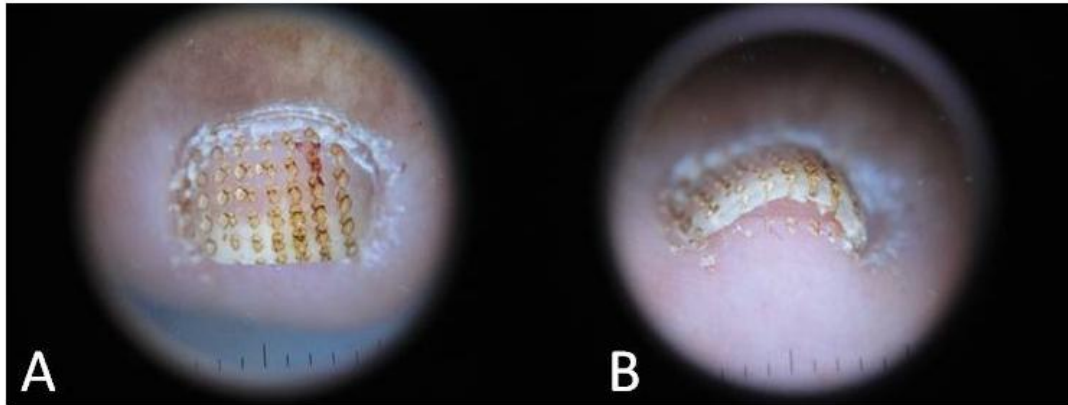


Figura 13 – Imagem dermatoscópica demonstrando unidade ungueal imediatamente após a aplicação do LASER de Er:YAG 2940nm . Visão dorsal da lâmina ungueal evidenciando a ablação fracionada pela formação de múltiplos orifícios, regularmente espaçados, na superfície da lâmina ungueal (A). Visão do dorso ungueal e borda livre demonstrando a perfuração da lâmina pelos feixes do LASER Er:YAG, os quais eventualmente atingem o leito ungueal (B) (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X).



Figura 14 – Imagem fotográfica de unidade ungueal de segundo dígito do pé direito, imediatamente após a realização do LASER seguido pela aplicação do esmalte de amorolfina (DSC-W320 Cyber-shot, Sony Corporation of America, USA).

Vale, no entanto, ressaltar que foi observada uma progressiva rarefação no número, e diminuição do diâmetro e profundidade das perfurações ungueais ao longo do estudo. Em quase todas as unidades ungueais tratadas pelo LASER tal perda se tornou evidente a partir dos 60 dias do início do estudo, como ilustrado pela Figura 15.

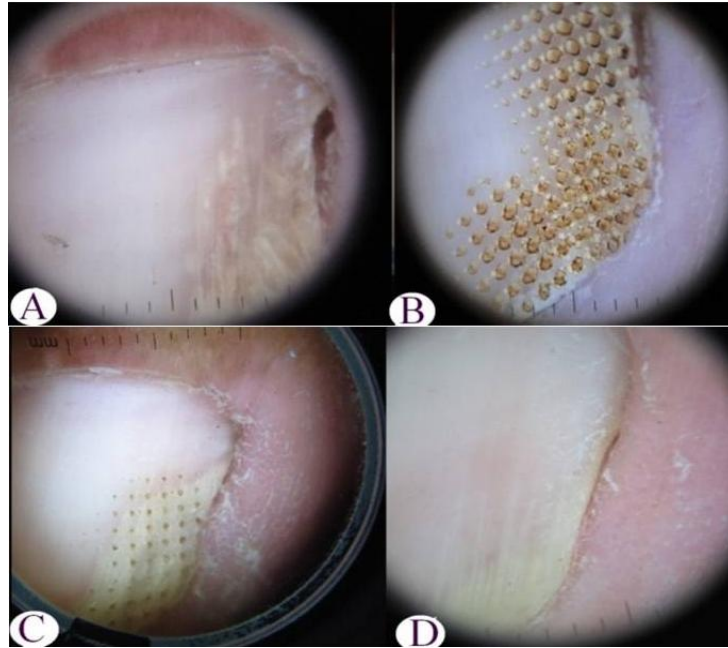


Figura 15 – Imagens dermatoscópicas de unidade ungueal do hálux direito tratada com LASER de Er:YAG 2940nm (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X) e esmalte de amorolfina 5%. Dermatoscopia realizada imediatamente antes (A) e imediatamente após a aplicação do LASER (B). As imagens (C) e (D) foram captadas 60 e 180 dias após a aplicação do LASER, e mostram a perda progressiva das perfurações e aumento da área livre de infecção. Fonte: Imagens publicadas parcialmente em comunicação prévia (6)

A avaliação micológica de controle de cura foi realizada com coleta das amostras após 10 dias da interrupção do uso do esmalte de amorolfina, e compreendeu o exame micológico direto preparado com KOH associado à cultura. A Tabela 4 mostra que 17,4% ($n=8$) de todas as unidades ungueais avaliadas mantiveram exame micológico direto positivo ao final do estudo, não havendo diferença estatística entre os grupos de estudo (L+A, $n=5$, 21,7%; A, $n=3$, 13,0%; RRp=3 IC 95% 0,24-157,49; $p=0,61$).

Tabela 4 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo status micológico e clínico-dermatoscópico após 180 dias de tratamento (A, n=23; L+A, n=23)

Paciente	Unidade ungueal	Grupo	Micológico Direto	Cultura	Melhora clínico-dermatoscópica	Cura Global
PA7	1PD	L+A	HIFAS	CNA, (-)	N	N
	1PE	A	HIFAS	CNA, (-)	S	N
	3PD	L+A	(-)	(-)	S	S
	3PE	A	(-)	(-)	S	S
	2PD	A	(-)	(-)	S	N
	2PE	L+A	(-)	(-)	S	S
	4PD	L+A	HIFAS	CNA, (-)	S	N
	4PE	A	(-)	(-)	S	S
PA1	1PD	L+A	(-)	(-)	S	N
	1PE	A	(-)	(-)	S	N
PA4	1MD	L+A	(-)	(-)	S	S
	1PD	A	(-)	SCD, (+)	S	N
	3PD	L+A	(-)	CPP, (-)	S	N
	4PE	A	(-)	CPP, (-)	S	N
PA9	1PD	L+A	(-)	CPP, (-)	S	N
	1PE	A	(-)	(-)	N	N
	4PE	A	(-)	CPP, (-)	S	N
	4PD	L+A	(-)	(-)	S	N
	2PD	A	(-)	(-)	N	N
	3PD	L+A	(-)	(-)	S	N
	1ME	A	(-)	(-)	S	S
	1MD	L+A	HIFAS	CPP, (-)	S	N
PA6	1PD	L+A	(-)	(-)	N	N
	1PE	A	(-)	(-)	N	N
	3PD	L+A	(-)	(-)	N	N
	3PE	A	(-)	(-)	N	N
	4PD	L+A	(-)	(-)	N	N
	4PE	A	(-)	(-)	N	N
	2PD	A	(-)	(-)	N	N
	2PE	L+A	(-)	(-)	N	N
PA2	1ME	L+A	HIFAS	CNA, (-)	S	N
	1PD	A	(-)	(-)	S	N
	1PE	L+A	(-)	(-)	N	N
	3PE	A	(-)	(-)	N	N
PA3	1PD	L+A	(-)	(-)	S	S
	3PE	A	(-)	(-)	S	N
	4PE	A	(-)	(-)	S	N
	2PD	L+A	(-)	(-)	S	N

“continua”

Tabela 4 – Avaliação individualizada das unidades ungueais segundo status micológico e clínico-dermatoscópico após 180 dias de tratamento (A, $n=23$; L+A, $n=23$)

“continuação”

Paciente	Unidade ungueal	Grupo	Micológico Direto	Cultura	Melhora clínico-dermatoscópica	Cura Global
PA5	1PD	A	HIFAS	TR, (+)	N	N
	1PE	L+A	HIFAS	TR, (+)	N	N
PA8	1PE	A	HIFAS	(-)	N	N
	2PE	L+A	(-)	(-)	S	N
	3PE	A	(-)	(-)	S	N
	4PD	L+A	(-)	(-)	S	S
	2PD	A	(-)	(-)	S	N
	4PE	L+A	(-)	(-)	N	N

PA, paciente; ME, dígito de mão esquerda; MD, dígito de mão direita; PE, dígito de pé esquerdo; PD, dígito de pé direito; S, sim; N, não; HIFAS, hifas septadas,ramificadas ou artrosporadas; CNA, *Candida não-albicans*; SCD, *Scytalidium dimidiatum*; CPP, *Candida parapsilosis*; TM, *Trichophyton rubrum*. As unidades ungueais de um mesmo par são apresentadas em sequência.

Já quanto à cultura, 26,1% ($n=12$) das amostras demonstraram crescimento de algum agente fúngico, entretanto apenas 03 unidades ungueais demonstraram crescimento de agentes patogênicos - *T. mentagrophytes* (duas unidades ungueais de uma mesma paciente) e *Scytalidium dimidiatum* (uma unidade ungueal). Os isolados de espécies de *Cândida*, *albicans* e *não-albicans* e de outros FFND, não foram considerados para a definição de falha micológica, conforme definição metodológica. Desta forma, não houve diferença estatística quanto manutenção de positividade na cultura (L+A, $n=1$, 4,34%; A, $n=2$, 4,34%; RRp= ∞ IC 95% 0,02- ∞ ; $p>0,99$).

Ainda consoante, quando analisada a cura micológica, em que ambos o exame direto e a cultura deveriam se apresentar negativos, também não foi observada diferença estatística quanto sucesso entre os grupos (L+A, $n=5$, 21,7%; A, $n=3$, 13,0%; RRp=3 IC 95% 0,24-157,49; $p=0,61$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação pareada da cura micológica (KOH + cultura) segundo os grupos de estudo

Grupo A	Grupo L+A		Total
	Sim	Não	
Sim	21	1	22
Não	0	1	1
Total	21	2	23

RRp= ∞ IC 95% 0,02- ∞ ; $p>0,99$

Já quanto à avaliação clínica, os índices observados para ambos os grupos foram muito mais baixos do que aqueles encontrados para cura micológica. Apenas 7 (15,21%) unidades ungueais de todas as estudadas ($n=46$) apresentaram critérios de cura global, não havendo diferenças estatísticas entre os grupos (L+A, $n=4$, 17,4%; A, $n=3$, 13,0%; RRp=0.5 IC 95% 0,06-2,81; $p=0,68$) (Tabela 6; Figura 16).

Tabela 6 – Avaliação pareada da cura global segundo os grupos de estudo

Grupo A	Grupo L+A		Total
	Sim	Não	
Sim	1	2	3
Não	4	16	20
Total	5	18	23

RRp=0,5 IC 95% 0,06-2,81; $p=0,68$

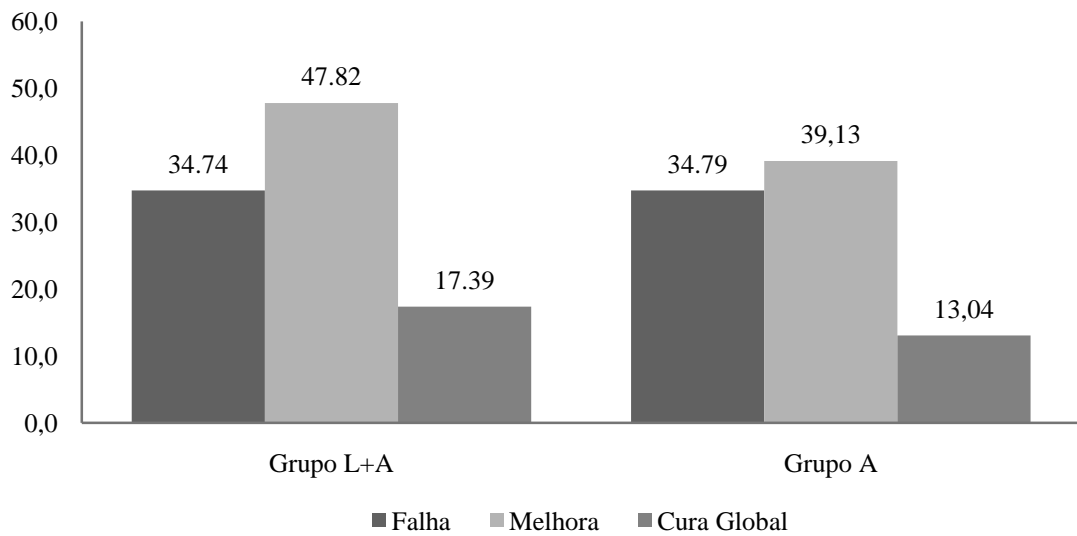


Figura 16 – Avaliação da eficácia dos tratamentos de acordo com resposta terapêutica (%; Grupo L+A e A, $n=23$).

Por conseguinte, para a amostra do presente estudo, e para o período de estudo (6 meses), o LASER de Er:YAG, embora tenha se apresentado seguro, não contribuiu para o aumento da taxa de cura micológica ou cura global proporcionada pelo esmalte de amorolfina. Entretanto, vale ressaltar a observação de melhora clínica ou cura micológica em grande parte das unidades ungueais avaliadas durante o segmento, apontando para a efetividade do esmalte de amorolfina no tratamento da doença. Aos 60 dias, houve leve predominância da melhora clínica no grupo L+A (L+A, 69,5%; A, 52,7%), porém sem alcançar significância estatística (Figura 17).

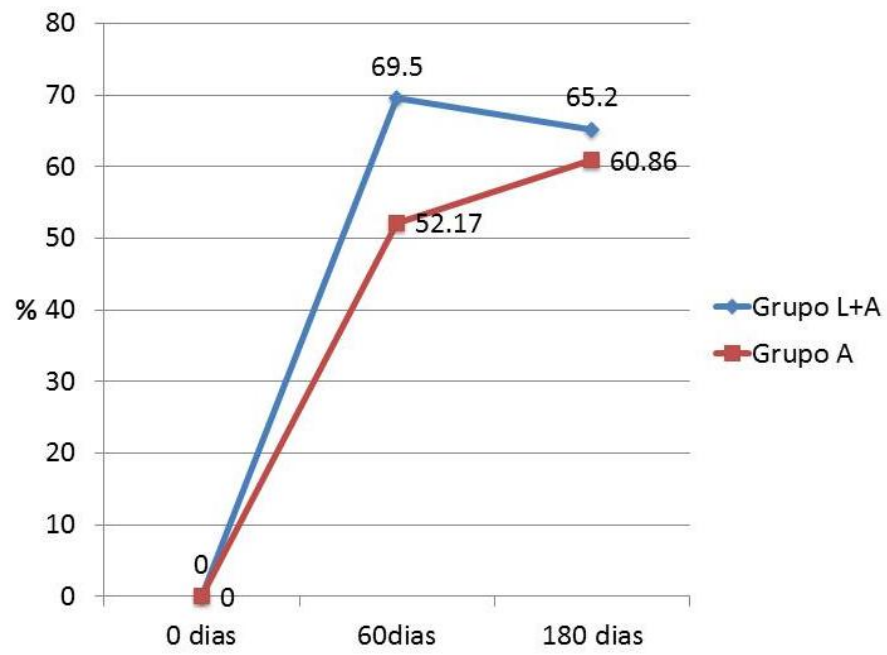


Figura 17 – Evolução da proporção de unidades ungueais apresentando melhora ou cura clínica durante o segmento, de acordo com os grupos de estudo (%; L+A e A, $n=23$).

5.0 DISCUSSÃO

A onicomicose deve representar foco de atenção à saúde pública, sobretudo, por sua alta prevalência na população, especialmente em idosos (12,58). Tal grupo, junto aos pacientes portadores de outras comorbidades (diabetes, imunossupressão, etc.), representam populações especialmente susceptíveis a complicações da doença, já que há perda da integridade cutânea e maior risco de patologias infecciosas cutâneo-regionais e sistêmicas (59,60). Além disso, há que se ressaltar a longa duração dos atuais tratamentos, as altas taxas de falha terapêutica, recidivas e reinfecção, a alta toxicidade sistêmica das drogas sistêmicas, o alto custo de gastos com medicações, assistência médica e cuidados podiátricos, etc., como fatores determinantes à baixa efetividade dos atuais tratamentos disponíveis para onicomicose. Quaisquer inovações, sejam elas novas drogas, métodos, processos ou equipamentos que possam colaborar na solução ou manejo de um ou vários dos fatores anteriormente listados, podem apresentar potencial comercial em escala global.

O atual estudo visou avaliar novo método de tratamento da onicomicose, através do emprego do LASER de Er:YAG visando hipotético aumento da entrega/biodisponibilidade da amorolfina à unidade ungueal, levando ao consequente aumento das taxas de cura do tratamento tópico. Ainda, foi avaliada a frequência dos achados dermatoscópicos associados à onicomicose subungueal distal lateral em 46 unidades ungueais infectadas por agentes dermatófitos isoladamente, ou em conjunto a outros agentes patogênicos.

A história do uso da dermatoscopia na avaliação de alterações ungueais data de pouco mais de uma década, com emprego inicial da tecnologia voltada sobretudo à avaliação dos transtornos pigmentares de origem melanocítica, donde o maior interesse era o diagnóstico precoce do melanoma ungueal (61). Entretanto, a popularização dos equipamentos permitiu a expansão do conhecimento e

consequente uso na avaliação de diversas outras patologias, ungueais e cutâneas, inclusive levando ao cunhar do termo onicoscopia (28,62-64).

A técnica utilizada para a avaliação dermatoscópica é determinante para a correta observação e interpretação das alterações patológicas encontradas, sobretudo porque a anatomia peculiar das unhas interfere na qualidade das imagens obtidas. A avaliação deve envolver todos os componentes da unidade ungueal – eponíquio, lâmina ungueal, leito ungueal, recessos ungueais e hiponíquio –, de tal forma que o exame se preste ao máximo no diagnóstico diferencial com outras condições que possam simular a onicomicose. A observação dermatoscópica das estruturas citadas deve ser feita em duas etapas, sem e com o emprego de meios de interface (géis e soluções de contato), já que estes auxiliam na melhor visualização e avaliação dos capilares periungueais e de discromias (28). O uso de altas magnificações (20X – 40X) também colabora na identificação e análise de alterações, sobretudo, de capilares e estrias longitudinais, entretanto, aumentos de 10X-20X também apresentam aplicabilidade na prática diária (28,62,65).

No presente estudo, os achados dermatoscópicos mais frequentes foram a onicolise, a borda espiculada proximal à área de onicolise e a hiperqueratose subungueal, presentes em 100, 91,3 e 89,1% das unidades ungueais avaliadas, respectivamente. Tais dados reforçam a validade do exame clínico a olho nu na suspeição diagnóstica da onicomicose, já que a onicolise e a hiperqueratose subungueal são os principais achados associados à doença, observados em estudos clínico-epidemiológicos (12,66). Entretanto, o dermatologista deve ter em mente a limitação da especificidade de tais achados.

PIRACCINI *et al.*, 2013, demonstraram os sinais de estrias longitudinais e borda espiculada proximal à área de onicolise como bons marcadores para o diagnóstico dermatoscópico da onicomicose, já que tais achados apresentaram bons níveis de sensibilidade ($n=37$; 86,5 e 100%) e especificidade ($n=37$; 100%, ambos) para DSLO, quando utilizadas magnificações de 20 e 40X, respectivamente, através do uso do FotoFinder Dermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Alemanha) (28). Os dados do presente estudo corroboram os achados daquele autor, muito embora os níveis de sensibilidade encontrados em nosso estudo tenham sido menores para os mesmos sinais dermatoscópicos nas 46 unhas

avaliadas (65,2 e 91,3%, respectivamente). A justificativa para a menor frequência dos achados pode estar relacionada à menor magnificação utilizada no presente estudo (10X) em comparação àquele estudo (20 e 40X), e ao maior nível de hiperqueratose subungueal nas unhas por nós avaliadas. Tais fatores podem ter dificultado a observação em especial das estrias longitudinais, melhor observadas com aumentos de 40X (28).

Deve ainda ser frisada a ausência de estudos avaliando tais sinais dermatoscópicos nas diversas patologias ungueais ou mesmo na população geral. Por conseguinte, ressalta-se a importância da associação dos achados dermatoscópicos aos dados clínicos e provas micológicas, visando evitar o diagnóstico falso positivo da doença. A exemplo disso, a Figura 18 demonstra a presença de estriações longitudinais esbranquiçadas a partir da borda livre ungueal, não associada à área de onicólise, encontrada em paciente sem diagnóstico de onicomicose, de etiologia secundária ao trauma ungueal.



Figura 18 – Imagem dermatoscópica da margem distal da lâmina ungueal do hálux esquerdo. Presença de estriações longitudinais esbranquiçadas a partir da borda livre ungueal (cabeças de seta) (DermLite II Pro HR, 3Gen, CA, USA; 10X)

Outro fator de grande importância é a presença da descamação periungueal, a qual deve despertar atenção para a ocorrência concomitante de tinha plantar. A

infecção plantar e interdigital deve ser prontamente tratada já que a presença de fungos viáveis nestes locais pode servir como reservatório e representar fator de risco para a recidiva, dificultando ou inviabilizando a cura clínica (23,24). Tal sinal foi encontrado em 73,9% das unidades ungueais avaliadas no presente estudo, entretanto, apenas duas pacientes foram diagnosticadas clinicamente como portadoras de unha plantar, pouco extensa, tendo sido adequadamente tratadas com tópicos (nitrato de isoconazol 1%, creme) durante as seis primeiras semanas do estudo.

O presente estudo demonstrou a alta frequência dos sinais onicólise, hiperqueratose subungueal, estriações longitudinais, borda espiculada proximal à área de onicólise e discromia/opacidades nos casos de DSLO, ressaltando a necessidade de sua investigação na prática diária, sobretudo por serem de fácil identificação, alguns mesmo a olho nu. Por conseguinte, reforça-se o valor do uso de dispositivos portáteis de dermatoscopia, mesmo que com magnificação limitada (10X), na investigação de sinais presuntivos da doença. Ademais, há ainda que se determinar através de futuros estudos os valores preditivos de cada um dos sinais dermatoscópicos já descritos, visando uma melhor compreensão de seus pesos no diagnóstico da onicomicose na população.

Tradicionalmente, o exame micológico direto (KOH) junto à cultura para fungos têm sido preferidos no diagnóstico da onicomicose, porém a sensibilidade de tais métodos se mostra inconsistente entre os estudos (KOH, 44-91%; cultura, 33-80%), apresentando acurácia limitada, variando de 50-70%, a depender da técnica empregada nas diversas fases da análise (67-69). O índice de falsos negativos no exame direto preparado com KOH varia de 5 a 15%, a depender da qualidade do material coletado a partir das unhas infectadas (57). Já a cultura, embora seja mais específica, pode apresentar resultados falso-negativos, geralmente por coleta inadequada ou não maceração dos fragmentos ungueais, ou falso-positivos, em geral por contaminação do momento da coleta ou durante a manipulação no laboratório (meios de cultura, etc.) (67). Contudo, mesmo que haja uma tendência natural de correlação entre estes dois exames – KOH e cultura - grandes estudos mostram altas taxas de divergência entre os mesmos. ELLIS, 1999, ao estudar 32.000 unhas avaliadas através destes dois exames, em 85 laboratórios na Austrália, demonstrou 45% das amostras com resultados concordantes (KOH e

cultura positivos), 10-40% apenas com KOH positivo e 10-30% apenas com cultura positiva (70). No presente estudo, em sete unidades ungueais houve divergência entre os achados do exame direto e cultura, com visualização de hifas no primeiro e ausência de crescimento de agentes no segundo, ou vice-versa, reforçando os achados de ELLIS, 1999 (70).

Por conseguinte, devido à inconsistência de sensibilidade destes exames, atrelado à demora na obtenção dos resultados da cultura, vários autores têm proposto o uso de outras técnicas para o diagnóstico definitivo da onicomicose. Dentre os mesmos, encontra-se a avaliação histopatológica de fragmento da lâmina ungueal (*clipping*), com coloração pelo PAS, o qual em geral mostra-se mais sensível ao diagnóstico da doença na maioria dos estudos (84-100%) (67,69,71). Contudo, deve ser ressaltado que, tanto quanto no exame direto com KOH, o encontro de hifas durante avaliação pelo PAS, muito embora seja um forte indício de infecção, não adiciona dados sobre a viabilidade dos espécimes fúngicos, apresentando assim, semelhante limitação de uso na investigação de controle de cura. Além disso, tal técnica apresenta uma pior relação de custo-efetividade quando comparado aos outros testes, dado seu alto custo operacional, o que pode dificultar seu amplo uso (31).

No presente estudo foi optado pelo emprego do exame direto com KOH associado à cultura tanto no diagnóstico inicial da infecção quanto como controle de cura, devido à facilidade de suas execuções e vasta disponibilidade na nossa instituição. Na avaliação inicial optou-se pela sustentação do conceito de “unha alvo”, quando o isolamento de algum agente patogênico, em quaisquer das amostras ungueais avaliadas, foi considerado como provável agente responsável pela infecção de todas as unidades ungueais em um mesmo paciente (22). Já para a avaliação do controle de cura, dado que todas as unhas comprometidas em um mesmo paciente foram tratadas, mesmo que não incluídas no estudo, foi optado pela investigação individualizada de cada unidade ungueal para a definição de infecção remanescente e isolamento do agente envolvido, em conformidade com GUPTA *et al.*, 2003 (22).

Para a definição de cura micológica assumiu-se a necessidade de ambos o exame micológico direto e a cultura apresentarem resultados negativos, em

consonância ao entendimento vigente de outros autores quanto a infecção por agentes dermatófitos (25). Ainda, os isolados de FFND e de Cândidas não foram considerados para a definição de positividade da cultura no presente estudo, mesmo que de espécies potencialmente patogênicas. Tal fato se deve a alta frequência destes agentes como contaminantes, sendo necessário a confirmação do diagnóstico pela demonstração de um mesmo agente em duas ou mais coletas sucessivas, combinada a ausência de crescimento concomitante de agentes dermatófitos (72,73). Dado que todos os pacientes incluídos tinham o diagnóstico prévio ao estudo de infecção por dermatófitos, as unhas com isolamento agentes não-dermatófitos após o período de tratamento, sobretudo em unhas com dano remanescente, provavelmente representam casos de contaminação.

Exceção singular foi feita unicamente para uma unidade ungueal do grupo controle (A) que apresentou infecção por *Scytalidium dimidiatum*, o qual foi considerado como agente patogênico. Tal medida foi feita mediante conhecimento consagrado de que tal fungo, em semelhança aos agentes dermatófitos, é primariamente queratolítico, sendo perfeitamente capaz de causar infecção na pele e em unhas (72). Não obstante, tal fungo apresenta sensibilidade à amorolfina e, assim, seu isolamento ao final do estudo apresenta forte indício de falha terapêutica (41).

A amorolfina é altamente ativa *in vitro* contra agentes dermatófitos, leveduras e FFND responsáveis pela maioria das micoses cutâneas (41). Estudos farmacológicos em humanos demonstram que a droga apresenta profunda penetração e persistente ação antifúngica no compartimento subungueal, sem significativa absorção sistêmica (46,47). Entretanto, vários fatores, sejam eles relacionados à fisiologia fúngica ou ao hospedeiro, colaboram para a diminuição da eficácia dos agentes antifúngicos no cenário *in vivo* do tratamento da onicomicose. Tais fatores justificam a frequente observação de falhas terapêuticas e recidivas, sobretudo quando empregado o tratamento tópico isolado (24,74). Estudos demonstram que várias espécies de dermatófitos, isolados a partir de amostras coletadas em pacientes com quadros de onicomicose recorrente, apresentam maior atividade de enzimas essenciais ao metabolismo fúngico, e.g. beta-glucosidase, lipase, arilamidase e N-acetil-beta-glucosaminidase, as quais parecem colaborar efetivamente para a persistência da infecção (75).

Os primeiros estudos clínicos a avaliar o uso isolado do esmalte de amorolfina no tratamento da onicomicose datam do século passado (37,38,76). No entanto, mesmo após resultados positivos destes estudos, a medicação não obteve liberação da agência sanitária americana *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* para comercialização nos Estados Unidos. No Brasil e na União Europeia está disponível comercialmente e é distribuído pela Galderma Laboratoires (França).

O estudo de REINEL & CLARKE, 1992 (37) visou determinar qual o melhor regime de aplicação do esmalte de amorolfina, se uma ou duas vezes por semana, através de avaliações clínicas e micológicas, antes, e 1 e 3 meses após o fim do período de estudo - 6 meses. Foram incluídos pacientes com diversos tipos de onicomicose (maioria, DSLO), com afecção envolvendo unhas manuais e podais, e de diversas etiologias (maioria, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*). A Figura 19 demonstra os achados do referido estudo segundo as taxas de melhora clínica, cura global e falência obtidos. Independente da localização, tipo da doença ou agente etiológico, houve cura global em 45,6% dos pacientes tratados com o esmalte uma única vez por semana ($n=160$). Porém, ainda 23,6% dos mesmos apresentaram algum grau de melhora e 30,6% falharam ao tratamento. Os índices de cura global obtidos pelo estudo foram muito mais altos que aqueles obtidos no presente estudo (15,1%, $n=46$). Várias podem ter sido as causas para tal discrepância.

Primeiramente, todos os pacientes do estudo de REINEL & CLARKE, 1992, foram instruídos a remover mecanicamente toda a porção da unha afetada pela infecção fúngica. Tal medida, certamente colaborou no aumento do sucesso terapêutico mediante a redução do conteúdo de massa fúngica/dermatofitomas e através da maior exposição do leito ungueal ao esmalte, aumentando sua eficácia (37). A utilidade das abrasões, tanto física quanto química, já foi repetitivamente demonstrada em investigações clínicas (77-79). Um estudo de intervenção em pacientes diabéticos abordando os cuidados com os pés em casos de onicomicose superficial e subungueal distal lateral demonstrou melhora nas taxas de clareamento obtidas com o tratamento tópico através da abrasão física ungueal (77).

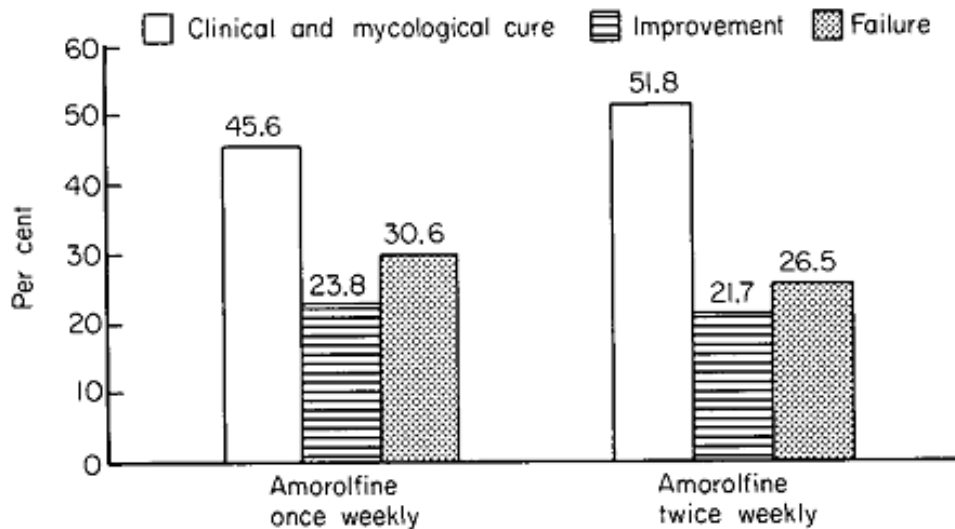


Figura 19 – Avaliação global da resposta clínica e micológica. Fonte: Modificado de REINEL & CLARKE, 1992 (37)

Segundo, o número médio de unhas acometidas em cada um dos pacientes daquele estudo foi menor (média, 2), sinalizando para uma possível menor gravidade da doença. É sabido que o nível de hiperqueratose subungueal e a extensão do acometimento da lâmina são fatores prognósticos para falha terapêutica (24, 26), e podem ter colaborado negativamente para as taxas de cura do presente estudo.

O estudo de LAUHARANTA, 1992 (38), idealizado para determinar a melhor concentração do esmalte de amorolfina para o tratamento da onicomicose, também mostrou melhores taxas de cura global e melhora clínica no grupo tratado com esmalte a 5%, atingindo 38 e 70%, respectivamente (Figura 20). Tais índices foram melhores que aqueles obtidos com o uso do esmalte a 2% (12% e 55%, respectivamente), segundo apontou o estudo ($p=0,008$). A maioria dos pacientes envolvidos apresentava uma ou duas unhas afetadas (60%), bem como, também foram orientados a remover semanalmente a máxima área comprometida através de corte ou lixamento das unhas. Tais fatos podem ter colaborado positivamente no aumento das taxas de melhora e cura clínica observadas, de forma congruente ao estudo de REINEL & CLARKE, 1992 (37).

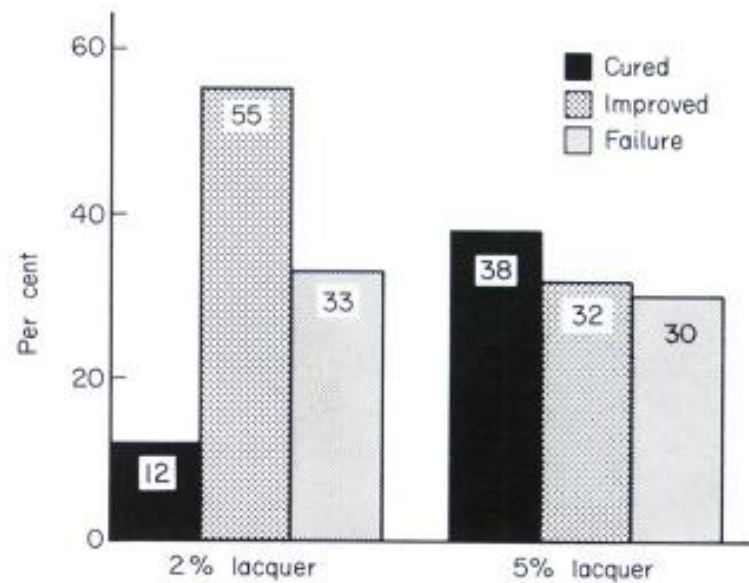


Figura 20 – Análise da eficácia global de acordo com a resposta clínica e achados micológicos.
 Fonte: Modificado de LAUHARANTA, 1992 (38).

Considerações especiais acerca da onicomicose em pacientes com quadro de diabetes mellitus envolvem uma maior prevalência da infecção nestes indivíduos, a qual varia de 26 a 33%, e que representa um risco 2,8 vezes maior que a da população não diabética, em uma comparação ajustada para sexo e idade (59,60). Há ainda um incremento na prevalência com o aumento da idade e no sexo masculino. Nestes pacientes, a onicomicose geralmente resulta de infecção crônica por *tinha pedis*, a qual serve como reservatório para a infecção das unhas, e colabora para complicações do pé diabético, como ulcerações e infecções bacterianas loco-regionais ou sistêmicas (59,60). Dois pacientes envolvidos no presente estudo apresentavam alguma alteração do metabolismo glicídico (PA1, resistência insulínica; PA6, DM2 controlado com medicação oral). Houve cura micológica em todas as unidades investigadas nas duas pacientes (PA1 e PA6), entretanto, ao fim do estudo nenhuma das unidades ungueais atingiu cura clínica ou melhora clínico-dermatoscópica na PA6. Tal fato corrobora o conhecimento já fundamentado acerca da dificuldade de tratamento de tais pacientes com a terapêutica tópica isolada (24,60). No entanto, tais pacientes seriam em demasia beneficiados por tratamentos inovadores, menos tóxicos e mais efetivos, a exemplo

da técnica aqui estudada, já que representam uma parcela da população usualmente polimedicada, com maior risco de interações medicamentosas.

A prevalência da onicomicose aumenta substancialmente com a idade, chegando a até 50% após os 70 anos, valores muito mais altos que a prevalência de cerca de 13% na população geral (12,23,59). Os pacientes idosos estão em geral menos atentos aos sinais iniciais da infecção devido a menor mobilidade das articulações, dificultando o auto-exame e retardando o diagnóstico. Além disso, idosos apresentam substancial redução da velocidade de crescimento das unhas, o que interfere negativamente na duração do tratamento e na chance de falência terapêutica ou recidiva após a suspensão do tratamento (25,32,58). A idade média dos pacientes incluídos no atual estudo foi alta (54,6±10,6 anos; variação, 41 a 73 anos). Tal fato também pode ter colaborado para os baixos índices de cura clínica encontrados no presente estudo, já que o período de 6 meses pode ter sido insuficiente para permitir o clareamento da lâmina ungueal de forma a atender os parâmetros de cura clínica estabelecidos na presente metodologia (3,25,32,58).

O emprego de instrumentos no tratamento da onicomicose, a exemplo das técnicas usando LASERS ablativos (53-56), ou mesmo trepanadores e furadeiras (77,81), geralmente buscam atender aos anseios pelo encontro de meios que aumentem a eficácia dos tratamentos tópicos ou orais, no que tange o conceito de entrega de drogas (do inglês, *drug delivery*). Hipoteticamente, tais métodos parecem agir por vários mecanismos, dentre os quais, a criação de vias físicas permitindo uma maior penetração dos ativos e um aumento da superfície de contato, a redução da massa fúngica e de dermatofitomas, e mesmo através de danos térmicos e alterações do ciclo biológico fúngico. Entretanto, não apenas os achados destes estudos clínicos são incipientes, bem como, as técnicas de uso de cada uma dessas tecnologias necessitam melhor descrição e validação através de estudos adequados.

Um estudo apresentado no *65th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology*, (Washington D.C., 2007) mostrou resultados preliminares do uso de equipamento de trepanação ungueal (PathFormer; Path Scientific, Carlisle, MA, USA) em quadros de onicomicose, o qual foi utilizado para a realização de micro perfurações, com 400µm de diâmetro, através da espessura da lâmina ungueal,

associado à aplicação tópica da terbinafina 1% em creme ($n=16$), quando comparados com placebo ($n=12$) (Figura 21). Após 24 semanas, o grupo de intervenção mostrou significativa melhora em vários parâmetros clínicos, porém não superiores ao grupo placebo (81). Muitos pacientes do grupo tratado com terbinafina necessitaram reintervenção para confecção de novas perfurações após 16 semanas de seguimento, momento em que pararam de apresentar resposta clínica. Dados da avaliação após 48 semanas de seguimento ainda não foram divulgados pelos autores.

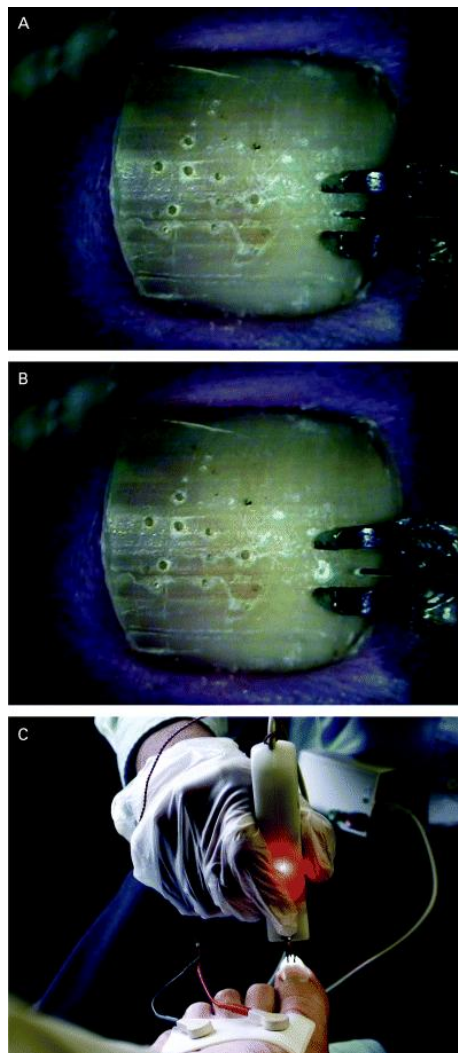


Figura 21 – Fotos de antes e depois do processo de trepanação (A e B) e do equipamento utilizado (C, PathFormer, Path Scientific, Carlisle, MA, USA). Fonte: Modificado de CIOCON *et al.*, 2006 (82).

Em consonância às observações descritas por BOROVOY & TRACY, 1992, e BOKER *et al.*, 2007, quanto à perda das perfurações/orifícios criados pelos instrumentos (LASER de CO2 e trepanador, respectivamente) e da necessidade de novas intervenções durante o acompanhamento, também em nosso estudo observamos que em grande maioria das unidades ungueais tratadas com LASER de Er:YAG, já aos 60 dias de acompanhamento havia evidente diminuição do diâmetro e da profundidade dos orifícios (Figura 175) (55,81). Entretanto, no presente estudo, não foram realizadas reintervenções nas unhas tratadas com o LASER. Acreditamos que tal fato pode ter significativamente limitado a eficácia do tratamento no grupo de intervenção, já que havia sido observada uma leve predominância de unidades ungueais apresentando melhora clínica no grupo L+A aos 60 dias do estudo (Figura 17). Por conseguinte, alertamos para a necessidade de previsão da ocorrência de tal evento – perda das perfurações – quando usados parâmetros de tratamento similares aos do presente estudo em investigações futuras. Tanto o presumido pequeno diâmetro dos feixes do LASER utilizado (dado não fornecido pelo fabricante; Etherea, Industra, São Carlos, Brasil), quanto causas externas, a exemplo da hidratação da queratina e do atrito à superfície ungueal, podem ter sido causas determinantes da perda das perfurações.

Além disso, reiteramos a limitação do presente estudo quanto a falta de padronização do número de pulsos, bem como a relação da profundidade de ablação com a espessura ungueal. Muito embora tenha sido pleiteada a aplicação de um maior número de pulsos em unhas mais espessas (maior grau de hiperkeratose subungueal), não foram empregados instrumentos para a constatação objetiva da variação da profundidade das perfurações dentre as unidades ungueais. Tal fato limita, porém, de modo algum, compromete a validade dos dados obtidos visto a metodologia empregada, donde apenas um dos grupos de comparação recebeu tratamento com o LASER de Er:YAG.

6.0 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A. O instrumento de dermatoscopia portátil utilizado na investigação das alterações ungueais no presente estudo se mostrou de fácil manuseio, e foi capaz de identificar com razoável sensibilidade os achados dermatoscópicos mais comuns à DSLO, quando comparado a dados da literatura utilizando maiores ampliações. Os achados mais comuns foram a onicólise (100%), borda espiculada proximal à área de onicólise (91,3%), hiperqueratose subungueal (89,1%), discromia/opacidades ungueais (84,5%), descamação periungueal (73,9%) e estrias longitudinais (65,2%).

- Perspectivas: Embora a amostra utilizada na análise transversal das alterações dermatoscópicas ungueais não tenha sido adequada à determinação de especificidade e acurácia dos achados no diagnóstico da onicomiose, ressaltamos a versatilidade do método e incentivamos seu uso na prática diária, bem como, sugerimos a realização de novas investigações sobre seu emprego nos outros subtipos da onicomiose e de outras doenças ungueais,

B. Para a presente amostra, parâmetros utilizados e período de segmentos de 6 meses, o LASER de Er:YAG, embora seguro, não se mostrou efetivo no aumento da eficácia do tratamento tópico com esmalte de amorolfina 5%, quanto à melhora clínica/dermatoscópica, cura micológica ou cura global.

- Perspectivas: O grande número de unidades ungueais com melhora clínica e avaliação micológica negativa aponta para a necessidade de estudos mais longos, visando excluir a interferência do efeito da baixa velocidade de crescimento das unhas, sobretudo podais, na análise da cura clínica. Além disso, alertamos para a necessidade de previsão da ocorrência da perda das perfurações provocadas pelo LASER na superfície da lâmina ungueal quando usados parâmetros de tratamento similares aos do presente estudo, quando de futuras investigações. Assim,

consideramos que protocolos de estudo com previsão de reintervenções a cada 60 dias, e com segmentos superiores a 6 meses, representem metodologias mais adequados à avaliação do LASER de Er:YAG como instrumento auxiliar ao aumento da penetração de drogas tópicas ungueais.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol.* 1972; 105:263-74.
2. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(11):1267-82.
3. Lynch MH, O'Guin WM, Hardy C, Mak L, Sun TT. Acidic and basic hair/nail ("hard") keratins: their colocalization in upper cortical and cuticle cells of the human hair follicle and their relationship to "soft" keratins. *J Cell Biol.* 1986; 103(6 Pt 2):2593-606.
4. Baden HP, Goldsmith LA, Fleming B. A comparative study of the physicochemical properties of human keratinized tissues. *Biochim Biophys Acta.* 1973; 18;322(2):269-78.
5. Neev J, Nelson JS, Critelli M, McCullough JL, Cheung E, Carrasco WA, Rubenchik AM, Da Silva LB, Perry MD, Stuart BC. Ablation of human nail by pulsed LASERS. *LASERS Surg Med.* 1997; 21(2):186-92.
6. Morais OO, Costa IMC, Gomes CM, Shinzato DH, Ayres GMC, Cardoso RM. The use of the Er:YAG 2940nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(5):863-5.
7. Johnson M, Shuster S. Continuous formation of nail along the bed. *Br J Dermatol.* 1993; 128:277-280.
8. Zaias N, Drachman D. A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9:912-19.
9. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6):1219-27.
10. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, Gupta MA, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol.* 2000; 39(10):746-53.

11. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, Roseeuw D, van de Kerkhof P, van Aelst R, Marynissen G. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses*. 2003; 46(11-12):496-505.
12. Di Chiacchio N, Suarez MV, Madeira CL, Loureiro WR. An observational and descriptive study of the epidemiology of and therapeutic approach to onychomycosis in dermatology offices in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2013;88 Suppl 1:3-11.
13. Dinato SL, Oliva Rd, Dinato MM, Macedo-Soares A, Bernardo WM. [Prevalence of dermatoses in residents of institutions for the elderly]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(6):543-7.
14. Reis CMS, Gomes CM, Oliveira MA, Morais OO, Reis Filho EGM, Leite ASS. Avaliação micológica das amostras ungueais de pacientes com diagnóstico de onicomicose atendidos no Hospital Universitário de Brasília. *Brasilia Med*. 2010; 47(3):320-325.
15. Allevato MA. Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2010; 28(2):164-77.
16. Baran R. Onychia and paronychia of mycotic microbial and parasitic origin. In: Pierre M (Ed.). *The nail*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. p. 39-45
17. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 139:567-71.
18. Carvalho MTF. Pesquisa de fungos em unhas de pacientes HIV soropositivos [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1990. Disponível online: www.sbd.org.br/medicos/sociedade/biblioteca/Tese_Info.asp?Cod_Tese=127. Acesso em 04/05/2013.
19. Prose NS, Abson KG, Scher RK. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992; 31:453-457.
20. Takasuka T. Amino acid- or protein-dependent growth of *Trichophyton metagrophytes* and *Trichophyton rubrum*. *FEMS Immunol Med Mic* 2000; 29:241–45.

21. Evans EG. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(Pt 3):S32-6.
21. Gupta AK, Kohli Y. Evaluation of in vitro resistance in patients with onychomycosis who fail antifungal therapy. *Dermatology*. 2003;207(4):375-80.
22. Gupta AK, Ryder J, Summerbell RC. Comparison of efficacy criteria across onychomycosis trials: need for standardization *Int J Dermatol*. 2003; 42:312–315.
23. Watanabe S, Harada T, Hiruma M, Iozumi K, Katoh T, Mochizuki T, Naka W; Japan Foot Week Group. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists. *J Dermatol*. 2010; 37(5):397-406.
24. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(6):679-84.
25. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(6):939-44.
26. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). *Skin Therapy Lett*. 2002;7 Suppl 1:6-7.
27. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycoses. *Int J Dermatol*. 1999;38(Suppl 2):1-6.
28. Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G. Nail digital dermoscopy (onychoscopia) in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(4):509-13.
29. Nakamura RC, Costa MC. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. *Int J Dermatol*. 2012; 51(4):483-5.
30. Mehregan DR, Gee SL. The cost effectiveness of testing for onychomycosis versus empiric treatment of onychodystrophies with oral antifungal agents. *Cutis*. 1999; 64(6):407-10.

31. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(4):620-6.
32. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, Kerrouche N, Sidou F. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(8):910-5.
33. Pittrof F, Gerhards J, Erni W, Klecak G. Loceryl nail lacquer – realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy. *Clin Exp Dermatol* 1992; 1:26-28.
34. Gupta AK, Scher RK, De Doncker P. Current management of onychomycosis. An overview. *Dermatol Clin*. 1997; 15(1):121-35.
35. Murdan S. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm*. 2002; 236(1-2):1-26. Erratum in: *Int J Pharm*. 2010; 392(1-2):314.
36. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(Suppl 4):S7080.
37. Reinel D, Clarke C. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17 (Suppl 1):44-9.
38. Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(Suppl 1):41-43.
39. Zaug M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17 (Suppl 1):61-70.
40. Schalka S, Nunes S, Gomes Neto A. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(1):19-25.
41. Polak AM. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(Suppl 1):8-12.

42. De Vroey C, Desmet P, Li ZQ, Mukamurangwa P, Raes-Wuytack C. Further studies on the in vitro antifungal activity of amorolfine. *Mycoses*. 1996; 39(1-2):41-4.
43. Clayton Y M. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses. *Br J Dermatol*. 1994; 130 (Suppl 43):7-8.
44. Okeke CN, Gugnani HC. In vitro sensitivity of environmental isolates of pathogenic dematiaceous fungi to azole compounds and a phenylpropyl-morpholine derivative. *Mycopathologia*. 1987; 99:175-181.
45. Loceryl (Bula). Disponível online: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25624-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25624-1-0].PDF). Acesso em: 20/10/2013.
46. Polak A. Kinetics of amorolfine in human nails. *Mycoses* 1993; 36:101-03.
47. Mensing H, Polak-Wyss A, Splanemann V. Determination of the subungual antifungal activity of amorolfine after 1 month's treatment in patients with onychomycosis: comparison of two nail lacquer formulations. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (Suppl 1):29-32.
48. Brenner MA, Harkless LB, Mendicino RW, Page JC. Ciclopirox 8% nail lacquer topical solution for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes: a multicenter, open-label study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2007; 97(3):195-202.
49. Paschotta R. *Encyclopedia of LASER Physics and Technology*. Berlin: Wiley-VCH, 2008
50. Weber RJ, Taylor BR, Engelman DE. LASER-induced tissue reactions and dermatology. *Curr Probl Dermatol*. 2011; 42:24-34.
51. Walia S, Alster TS. Prolonged clinical and histologic effects from CO₂ LASER resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 1999; 25(12):926-30.
52. Bass LS. Erbium:YAG LASER skin resurfacing: preliminary clinical evaluation. *Ann Plast Surg*. 1998; 40(4):328-34.
53. Foss P. Practical innovations in the treatment with Erbium-YAG-LASER. *Akt Dermatol* 2005; 31(1/02):11-16.

54. Kunzelmann V. New approach for the therapy of onychomycoses: LASER treatment in combination with low-dose systemical antimycotics. *Dermotopics*, 2001. Disponível on line: http://www.dermotopics.de/english/issue_1_01_e/onychomycosis_0101_e.htm. Acesso em: 18/05/2013.
55. Borovoy M, Tracy M. Noninvasive CO2 LASER fenestration improves treatment of onychomycosis. *Clin LASER Mon*. 1992; 10(8):123-4.
56. Rothermel E, Apfelberg DB. Carbon dioxide LASER use for certain diseases of the toenails. *Clin Podiatr Med Surg*. 1987; 4:809–821.
57. Elewski BE. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(3 Pt 2):S6-9
58. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão 3.01. www.OpenEpi.com, Atualizado: 06/04/2013. Acesso: 06/07/2013.
58. Gill D, Marks R. A review of the epidemiology of tinea unguium in the community. *Australas J Dermatol*. 1999;40:6-13.
59. Levy LA. Epidemiology of onychomycosis in special risk populations. *J Am Podiat Med Assoc* 1997; 12:546-50.
60. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology*. 1998;197(2):162-6.
61. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; 138:1327–33.
62. Farias DC, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2010; 85:101-3.
63. Piraccini BM, Bruni F, Starace M. Dermoscopy of non-skin cancer nail disorders. *Dermatol Ther*. 2012; 25(6):594-602.

64. Coto-Segura P, Costa-Romero M, Gonzalvo P, Mallo-García S, Curto-Iglesias JR, Santos-Juanes J. Lichen striatus in an adult following trauma with central nail plate involvement and its dermoscopy features. *Int J Dermatol*. 2008; 47(12):1324-5.
65. Iorizzo M, Dahdah M, Vicenzi C, Tosti A. Videodermoscopy of the hyponychium in nail bed psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:714-5
66. Gupta AK, Simpson FC. Diagnosing onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2013; 31(5):540-543.
67. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(2):193-7
68. Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C, Rossini P, Guiducci A, Braidotti P, Calcaterra R, Papini M. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology*. 2001; 202(4):283-8.
69. Borkowski P, Williams M, Holewinski J, Bakotic B. Onychomycosis: an analysis of 50 cases and a comparison of diagnostic techniques. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2001; 91(7):351-5.
70. Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(6 Pt 2):S3-8
71. Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2000; 136(9):1112-6.
72. Lacaz CS, Pereira AD, Heins-Vaccari Em, Cucê LC, Benatti C, Nunes RS, Melo NT, Freitas-Leite RS, Hernández-Arriagada GL. Onychomycosis caused by *Scytalidium dimidiatum*. Report of two cases. Review of the taxonomy of the synanamorph and anamorph forms of this coelomycete. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1999; 41:319-23.
73. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Takahashi de Melo N. *Tratado de Micologia Médica*. 9 ed. São Paulo: Sarvier; 2002.

74. Baran R. Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2001; 145 (Suppl 60):15-9.
75. Ratajczak-Stefańska V. [Assessment of mycological and clinical factors on the course and results of treatment of mycotic infections in patients with recurrent onychomycosis]. *Ann Acad Med Stetin.* 2003; 49:161-71.
76. Franz Thomas J. Penetration of amorolfine through human nail. ISHAM-Congress, Montreal, 1991.
77. Sumikawa M, Egawa T, Honda I, Yamamoto Y, Sumikawa Y, Kubota M. Effects of foot care intervention including nail drilling combined with topical antifungal application in diabetic patients with onychomycosis. *J Dermatol.* 2007; 34(7):456-6416.
78. Kishimoto K. Evaluation of a nail grinding system using an electronic high-speed dental teeth grinder in patients with onychomycosis. *Jpn J Dermatol.* 2005;115(7):1035-40.
79. Kobayashi Y, Miyamoto M, Sugibayashi K, Morimoto, Y. Drug permeation through the three layers of the human nail plate. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:271-8.
80. Van Hoogdalem EJ, Van den Hoven WE, Terpstra IJ. Nail penetration of the antifungal agent oxiconazole after repeated topical application in healthy volunteers, and the effect of acetylcysteine. *Eur J Pharm Sci.* 1997;5:119-27.
81. Boker A, Ciocon D, Kimball A. A randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot study of 1% terbinafine cream applied twice daily and delivered via nail plate microperforation for the treatment of subungual toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:AB114.
82. Ciocon D, Gowrishankar TR, Herndon T, Kimball AB. How low should you go: novel device for nail trephination. *Dermatol Surg.* 2006; 32(6):828-33.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) neste instante a participar do projeto de pesquisa AVALIAÇÃO DO USO DO LASER ERBIUM-DOPED YTTRIUM ALUMINIUM GARNET (Er:YAG) ASSOCIADO AO ESMALTE DE AMOROLFINA NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE.

A onicomicose, também conhecida como micose das unhas ou fungo nas unhas, é uma doença que afeta cerca de 8.5 a 12% de toda a população. Hoje sabemos que a idade elevada, o sexo feminino, distúrbios hormonais, traumas das unhas, excesso de suor nas mãos ou pés e alterações da imunidade são fatores que aumentam a chance da ocorrência de micose das unhas. Existem vários fungos que podem causar a doença, sendo os mais comuns chamados de fungos dermatófitos.

O tratamento da micose pode ser feito com medicações de ingestão via oral, medicamentos tópicos de aplicação nas unhas (loção, esmalte de amorolfina, etc.), ou os dois combinados. A escolha de qual tratamento será utilizado depende da gravidade de acometimento das unhas e do julgamento do médico assistente. A duração do tratamento pode ser prolongada, pois depende do crescimento das unhas que é de cerca de 1mm/mês. Entretanto, mesmo fazendo o tratamento como recomendado, pode haver falhas em cerca de 30% dos casos em uso do tratamento tópico.

Estudos indicam que parte da dificuldade de curar a micose das unhas decorre da baixa penetração dos medicamentos na unha. E este é exatamente o motivo que motivou a realização desta pesquisa. Queremos testar o LASER de Er:YAG no tratamento da micose das unhas, para verificar se ele aumenta a eficácia do esmalte antifúngico (amorolfina). Acreditamos que ele irá ajudar na penetração do esmalte. Caso a pesquisa demonstre que o LASER ajuda no tratamento se combinado com o esmalte, outros médicos poderão utilizar a mesma técnica para ajudar pacientes em todo o mundo.

Estamos lhe convidando para participar deste estudo porque o exame micológico (raspado e cultura do material da sua unha) demonstrou que você possui uma micose causada por fungos dermatófitos (os agentes mais comuns).

Caso você aceite participar, faremos os seguintes exames e procedimentos:

1. Solicitaremos exames: hemograma completo, glicemia de jejum, creatinina, TGO, TGP e TSH. Todos são feitos pelo Hospital Universitário, e avaliam se o paciente tem diabetes, problemas na tireoide, no fígado e nos rins. Todos são exames de sangue, feitos com uma única amostra.
2. Agendaremos uma data para a aplicação do LASER (uma única sessão). No mesmo dia, as unhas serão medidas e fotografadas. Um formulário para calcular um índice de gravidade da doença também será preenchido.
3. A cada 7 dias você receberá uma mensagem no seu celular lembrando que você tem que reaplicar o esmalte.

4. A cada 45 dias, por período de 6 meses, serão feitas reavaliações para tirar novas fotos e novamente medir as unhas.

A aplicação do LASER funciona da seguinte maneira:

Você deve ter no mínimo 2 unhas doentes. Em uma delas será aplicado o LASER, e você em casa continuará a aplicar o esmalte semanalmente. A outra servirá para comparação, e você irá somente aplicar o esmalte também semanalmente. O LASER irá criar pequenos buracos na unha (ver foto) e que irão desaparecer a medida que unha crescer. O procedimento em geral é indolor, já que o LASER somente irá perfurar até a metade da espessura da unhas. O LASER pode tornar a unha mais frágil (com maior risco de quebrar), e pode diminuir a proteção contra outros micróbios como bactérias e fungos.

Tanto a aplicação do LASER quanto o medicamento esmalte de amorolfina serão fornecidos gratuitamente aos participantes, durante todo o período do estudo. Além disso, os pesquisadores responsáveis (listados abaixo) garantem a confidencialidade das informações geradas e a privacidade dos participantes da pesquisa, de forma tal que o nome de nenhum dos pacientes será revelado. Qualquer participante da pesquisa pode ainda solicitar, a qualquer instante, sua saída do estudo e a não utilização dos dados do seu acompanhamento. Isso não acarretará em qualquer ônus para o participante, visto que o mesmo continuará a ser normalmente atendido no Ambulatório de Dermatologia, da mesma forma que todos os outros pacientes ao fim do estudo. Os pesquisadores responsáveis se colocam a disposição para esclarecer dúvidas e receber solicitações de afastamento do estudo a qualquer momento por contato direto através do telefone 3448-5415 (Serviço de Dermatologia).

Neste instante, faça todos os questionamentos que quiser ao pesquisador. Caso você opte por participar, preencha e assine abaixo:

Eu, _____, RG nº _____, concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito, bem como concordo com a utilização de minhas fotografias com fins de publicação dos dados do estudo, desde que não sejam feitas quaisquer divulgações de informações, por qualquer meio, que possam identificar minha pessoa (nome, iniciais do nome, CPF, registro hospitalar, etc.)

_____ de _____ de _____

Paciente

Pesquisador Responsável

ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**MODELO DE INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Paciente: _____ RG/HUB: _____
 Data Nasc.: _____ Profissão: _____ Procedência: _____
 Telefone: _____ Autorização SMS: _____ Autorização fotografia: _____
 Randomização: (Unha Grupo A: _____ Unha Grupo B: _____)

Exame micológico (espécies isoladas):

MSD _____
 MSE _____
 MID _____
 MIE _____

Exames hematológicos:

TGO: _____ TGP: _____ TSH: _____ Glicemia jejum: _____ Creatinina: _____
 HMG: HB _____ HT _____ VCM _____ HCM _____ LEUC _____ SEG _____ LINF _____
 MONO _____ BAST _____ EOS _____ PLQ _____

Observações: _____

D0/Aplicação LASER (Data: _____)

Avaliação clínica: _____

Porção unha não afetada: Unha Grupo A: _____ (mm) Unha Grupo B: _____ (mm)

Espessura lâmina: _____ (mm); SCIO: _____

Parâmetros utilizados : Er:YAG: _____ Nro pulsos: _____

Avaliação da aplicação do LASER pelo paciente (conforto, dor, etc.): _____

D30 (Data: _____)

Avaliação clínica: _____

Porção unha não afetada: Unha Grupo A: _____ (mm) Unha Grupo B: _____ (mm)

Espessura lâmina: _____ (mm); Cura clínica: _____

Queixas do paciente: _____

Orientações: _____

D60 (Data: _____)

Avaliação clínica: _____

Porção unha não afetada: Unha Grupo A: _____ (mm) Unha Grupo B: _____ (mm)

Espessura lâmina: _____ (mm); Cura clínica: _____

Queixas do paciente: _____

Orientações: _____

D180 (Data: _____)

Avaliação clínica: _____

Porção unha não afetada: Unha Grupo A: _____(mm) Unha Grupo B: _____(mm)

Espessura lâmina: _____(mm); Cura clínica: _____

Queixas do paciente: _____

Orientações: _____

Coleta de novo exame micológico: _____

Resultado exame micológico de controle: _____

