

CLÁUDIA SOLANGE GALHARDAS PERUSINHA

**NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS NA
ONICOMICOSE**

Orientadora: Catarina Rosado

Co-Orientador: André Lencastre

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2018

CLÁUDIA SOLANGE GALHARDAS PERUSINHA

NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS NA ONICOMICOSE

Dissertação apresentada à Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.^a Doutora Catarina Rosado
Co-Orientador: Dr. André Lencastre (CHULC)

Defendida em provas públicas a 10 de janeiro de 2019, perante o júri, nomeado de acordo com o Despacho de Nomeação nº 370/2018, de 14 de novembro, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues
Arguente: Prof.^a Doutora Ana Sofia Fernandes
Orientadora: Prof.^a Doutora Catarina Fialho Rosado
Vogais: Professora Ana Mirco (ULHT)
Professora Dulce Santos (ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus AVÓS ... ao meu avô que proporcionou a “ajuda” necessária para completar a minha formação acadêmica e à minha avó que, caso algum dia leia esta ou outra matéria idêntica, compreenda finalmente que não tem nenhuma micose na unha do pé.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento muito especial ao Dr. André Lencastre por todo o tempo que disponibilizou e dedicou a este trabalho, tendo-me motivado e orientado desde o primeiro momento ... além da fotografia que facultou.

À professora Catarina Rosado por ter aceite, nesta etapa final, ser minha orientadora neste tema.

A todos aqueles que me facultaram fotografias de casos clínicos do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, passo a citar: Dra. Rita Pinheiro, Dra. Ana Sofia Borges e Dra. Nélia Cunha.

Por último, mas em primeiro lugar, agradeço à minha MÃE por toda a ajuda ao longo do meu percurso académico.

RESUMO

O principal objetivo, clinicamente relevante, no tratamento da micose do aparelho ungueal consiste na erradicação do foco infeccioso.

A resolução incompleta da infecção resulta em elevadas taxas de recorrência, o que significa que a onicomicose se torna frequentemente uma condição crônica que retoma o estado ativo no intervalo de vários anos.

A prioridade nos recentes desenvolvimentos da farmacoterapia da onicomicose foi atribuída à monoterapia tópica com o intuito da sua utilização em doentes que não toleram a medicação oral ou preferem um fármaco tópico e, com a vantagem adicional, de combiná-los com fármacos orais e/ou dispositivos médicos para expandir as possibilidades de tratamento atuais.

No *status quo*, as opções terapêuticas da onicomicose incluem dois novos fármacos tópicos, Efinazonazol e Tavaborol, aprovados no ano 2014 pela entidade reguladora competente 'Food and Drug Administration'.

Palavras-chave: onicomicose, terapêutica farmacológica, aprovação farmacológica

ABSTRACT

The main, clinically relevant, objective in treat a nail apparatus mycosis is to eradicate the infectious focus.

Incomplete resolution of the infection results in a high rate of recurrence, which means onychomycosis often becomes a chronic condition that retakes an active state in the range of several years.

The priority in recent developments of onychomycosis' pharmacotherapy lies on topical monotherapies for use in patients who cannot take oral medication or prefer a topical drug and, as an additional advantage, to combine them with oral drugs and/or medical devices to expand the current treatment possibilities.

In the *status quo*, the therapeutic options for onychomycosis include two novel topical drugs, Efinazonazole and Tavaborole, both received approval from the competent regulatory agency, the Food and Drug Administration, in 2014.

Keywords: onychomycosis, pharmacological therapy, pharmacological approval

SIGLAS E SÍMBOLOS

CMC – Candidíase Mucocutânea Crônica

CMI – Concentração Mínima Inibitória

DM – Diabetes *mellitus*

DVP – Doença Vascular Periférica

FDA – Food and Drug Administration

NET – Necrólise Epidérmica Tóxica

OBS – Onicomicose Branca Superficial

ODT – Onicomicose Distrófica Total

OE – Onicomicose *endonyx*

OSDL – Onicomicose Subungueal Distal e Lateral

OSP – Onicomicose Subungueal Proximal

RNA – Ácido Ribonucleico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

α – Alpha

Δ – Delta

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	1
I. APARELHO UNGUEAL: NOÇÕES GERAIS	3
1.1. Estrutura da Lâmina Ungueal Decorrente da Onicomicose.....	5
II. ONICOMICOSE	7
2.1. Definição.....	7
2.2. Epidemiologia	7
2.3. Classificação	10
2.3.1. Onicomicose Subungueal Distal e Lateral (OSDL).....	11
2.3.2. Onicomicose Subungueal Proximal (OSP)	13
2.3.3. Onicomicose Branca Superficial (OBS)	14
2.3.4. Onicomicose <i>endonyx</i> (OE)	15
2.3.5. Onicomicose Distrófica Total (ODT)	16
2.3.6. Padrão Misto de Onicomicose	17
III. FATORES DE MAU PROGNÓSTICO	19
3.1. Fatores de Mau Prognóstico Locais.....	19
3.2. Fatores de Mau Prognóstico Sistêmicos.....	20
IV. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA.....	23
4.1. Fármacos Clássicos de Administração Oral.....	24
4.1.1. Terbinafina	24
4.1.2. Itraconazol.....	26
4.1.3. Fluconazol	27
4.1.4. Griseofulvina.....	29
4.1.5. Cetoconazol.....	29
4.2. Preparações Tópicas.....	30
4.3. Fármacos Clássicos de Utilização Tópica.....	31
4.3.1. Amorolfina	32
4.3.2. Ciclopirox.....	32
V. NOVOS FÁRMACOS	34
5.1. Efinaconazol	35
5.2. Tavaborol.....	36
5.3. Perspetivas Futuras.....	37
CONCLUSÃO	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 3

FIGURA 2 11

FIGURA 3 12

FIGURA 4 14

FIGURA 5 15

FIGURA 6 16

FIGURA 7 17

FIGURA 8 18

INTRODUÇÃO

A onicomicose é uma infecção prevalente, na maioria dos casos assintomática e que, por vezes, passa despercebida e é ignorada tanto pelo doente como pelo médico. É comum ser equivocada com um mero problema cosmético que não necessita de ser tratado (Ameen, Lear, Madan, Mohd Mustapa, & Richardson, 2014). No entanto, é uma doença que não está isenta de risco de potenciais complicações que podem vir a ter um impacto significativo na saúde e qualidade de vida do doente.

Problemas associados com a onicomicose incluem desconforto, dificuldade em usar calçado, constrangimento estético e baixa autoestima. Há doentes com onicomicose que desenvolvem quadros clínicos de dor crónica e limitação funcional, na marcha, na prática de exercício físico, e inclusivamente na escolha do calçado. Estas situações resultam das alterações morfológicas que se instalam durante a infecção ativa, podendo persistir após a sua cura por distrofia sequelar permanente das unhas (Ameen et al., 2014).

As unhas infetadas podem servir de reservatório a fungos com potencial para infetar a pele contígua dos pés, ou à distância, nas mãos ou virilhas. As infeções fúngicas não tratadas podem contagiar outros membros da família. Podem também comprometer a integridade da pele, no local do aparelho ungueal, ou na sua vizinhança, e promover um ponto de entrada para bactérias potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento de quadros clínicos de dermohipodermite aguda, osteomielite, úlceras do pé e gangrena, particularmente em doentes diabéticos (Ameen et al., 2014).

As alterações ungueais são uma preocupação médica importante para os doentes e, por isso, deve dar-se mais atenção à patologia ungueal afim de receberem os cuidados adequados atempados tanto por médicos como por outros profissionais de saúde (Ameen et al., 2014).

A dificuldade no tratamento da onicomicose resulta em taxas de cura baixas. Das infeções fúngicas superficiais, a mais difícil de tratar é a onicomicose do pé. A cura requer um tratamento longo que pode estender-se até um ano, uma vez que o crescimento da nova unha deve substituir por completo a unha antiga infetada. Mesmo assim, a cura completa – definida como cura clínica que consiste na presença de unha sã, de aspeto normal e desprovido de quaisquer alterações, mais cura micológica com exame direto e cultura negativos – é praticamente inalcançável (Akhtar, Sharma, & Pathak, 2016; Ghannoum & Isham, 2014).

Até recentemente, o tratamento da onicomicose tem sido desapontante em termos de eficácia e segurança. Os fármacos tópicos disponíveis apresentam baixa eficácia devido

à dificuldade de permeação através da lâmina ungueal para atingir o local onde reside a infecção, que no exemplo do subtipo mais comum localiza-se na camada inferior da lâmina ungueal e leito ungueal. Em casos avançados, a monoterapia com estes fármacos pode ser completamente inútil, pois as alterações ungueais instaladas torná-los-ão insuficientes ou, pelo número de unhas atingido, a sua utilização impraticável. Os fármacos sistêmicos são, no máximo, apenas moderadamente mais eficazes, no entanto demonstram potencial de efeitos adversos e interações farmacológicas que limitam o seu uso (Rosen et al., 2015).

A onicomicose é mais frequente em doentes imunocomprometidos e em pacientes com doença vascular periférica, incluindo indivíduos idosos e diabéticos. Os doentes destes grupos de alto risco para onicomicose estão, não raramente, polimedicados concomitantemente para as outras comorbidades, com risco de interação farmacológica com os antifúngicos sistêmicos (Gupta, Paquet, & Simpson, 2013).

Esta monografia subdivide-se em cinco capítulos que revisam a literatura publicada na última década, tendo por base uma visão retrospectiva sobre a terapêutica da onicomicose.

Os fundamentos teóricos, intrínsecos aos três primeiros capítulos, visam compreender a relação entre a estrutura da unha e as principais terapêuticas possíveis tendo em conta as variantes de onicomicose e os fatores que definem um mau prognóstico da doença. Os últimos capítulos reportam-se maioritariamente à farmacoterapia, onde são primariamente analisadas vantagens, desvantagens e taxas de cura expectáveis dos fármacos classicamente utilizados afim de justificar a investigação e o desenvolvimento dos novos fármacos no âmbito da expansão das opções terapêuticas tópicas. Dado que a onicomicose é difícil de erradicar por completo, no último capítulo é possível acompanhar o progresso significativo que foi alcançado nos últimos anos com a introdução das novas terapêuticas.

Unhas recém-crescidas livres da presença de fungo patogénico são o objetivo da terapêutica antifúngica, na onicomicose (Ameen et al., 2014).

I. APARELHO UNGUEAL: NOÇÕES GERAIS

Para melhor se explorar o tratamento de uma estrutura *sui generis* como o aparelho ungueal, há que ter conhecimento da anatomia e fisiologia deste anexo cutâneo.

O aparelho ungueal é conceptualmente constituído pela matriz ungueal, pela lâmina ungueal que é a unha propriamente dita e pelos tecidos moles periungueais.

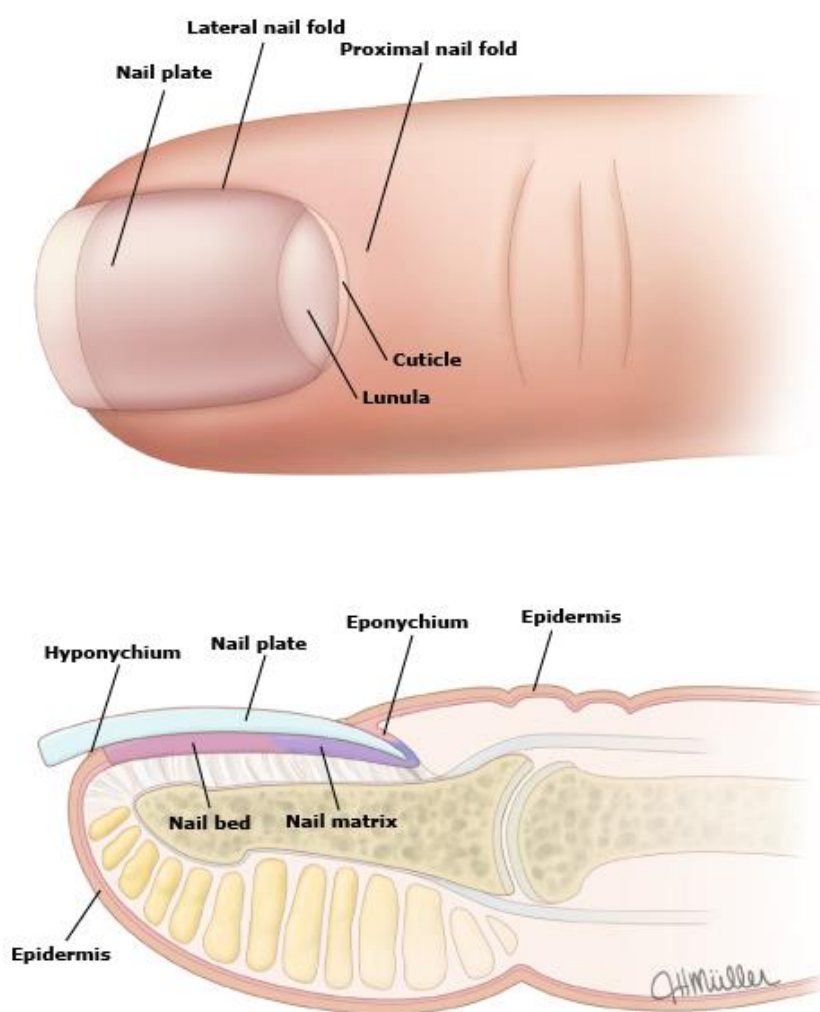


Figura 1 Ponta do dígito que mostra as partes componentes do aparelho ungueal. 'Cuticle' - Cutícula, 'Epidermis' - Epiderme, 'Eponychium' - Eponíquio, 'Hyponychium' - Hiponíquio, 'Lateral nail fold' - Prega ungueal lateral, 'Lunula' - Lúnula, 'Nail bed' - Leito ungueal, 'Nail matrix' - Matriz ungueal, 'Nail plate' - Lâmina ungueal, 'Proximal nail fold' - Prega ungueal proximal.

Fonte: (<https://s0www.utdlab.com/contents/image?imageKey=DERM%2F85616>), consulta a 14/05/2018.

A matriz ungueal consiste num epitélio que queratiniza com a particularidade de se diferenciar da camada basal para a camada córnea, sem a formação de uma camada granular, o que contrasta com a epiderme (Tosti & Piraccini, 2012). A matriz ungueal pode ser dividida em três partes: dorsal, intermédia ou germinativa e ventral ou estéril. A matriz dorsal corresponde à porção ventral da prega ungueal proximal. A matriz intermédia é a estrutura epitelial que começa no ponto onde a matriz dorsal se dobra sobre si mesma, constituindo a base da porção proximal da lâmina ungueal. A matriz ventral, também designada de leito ungueal, estende-se da margem distal da lúnula, onde termina a matriz germinativa, até ao hiponíquio. O leito ungueal só adquire camada granular em estados patológicos (Baran & Dawber, 2012).

A lúnula, ou meia-lua, surge abaixo da prega ungueal proximal como uma estrutura convexa pálida mais visível no polegar e raramente observada nos pés. Do ponto de vista anatómico, é a única porção diretamente visível da matriz germinativa, correspondendo à sua porção mais distal (Baran & Dawber, 2012; Tosti & Piraccini, 2012).

A lâmina ungueal é uma estrutura não-vascular e compacta de células queratinizadas produzida pelo epitélio germinativo da matriz ungueal. A queratinização da matriz ungueal ocorre ao longo de um eixo oblíquo, refletindo o movimento vertical e distal das células durante o processo de maturação e diferenciação. Consequentemente, a porção proximal da matriz produz a lâmina dorsal, enquanto que a porção distal da matriz é responsável pela produção da lâmina ventral. A matriz contém melanócitos que são normalmente quiescentes, no entanto podem tornar-se ativos e sintetizar melanina, a qual é transferida para os queratinócitos circundantes. A migração distal dos queratinócitos que contêm melanina pode dar origem a uma lâmina ungueal pigmentada (Tosti & Piraccini, 2012).

À medida que cresce, a lâmina ungueal é visível a partir da prega ungueal proximal e desenvolve-se via distal, deitada e aderente ao leito ungueal. Quando a lâmina ungueal se aproxima da ponta do dígito, destaca-se dos tecidos subjacentes, numa curta extensão de epiderme que se designa por hiponíquio. A cutícula ventral acompanha a face dorsal do segmento livre da lâmina ungueal, assim que esta se separa do epitélio do hiponíquio (Tosti & Piraccini, 2012).

O hiponíquio corresponde à superfície da polpa do dedo entre a margem distal do leito ungueal e o bordo livre da unha, à qual não adere. Imediatamente proximal ao hiponíquio, a banda onicodérmica limita distalmente o leito ungueal e apresenta um tom contrastante em comparação com o restante leito ungueal. Normalmente, é uma banda transversal com 1 a 1,5 mm de cor rosa acentuada nos caucasianos e castanha em indivíduos de ascendência africana. Por aderir firmemente à lâmina ungueal suprajacente, a

banda onicodérmica representa uma primeira barreira contra a penetração de materiais exógenos, no espaço subungueal, para além da lâmina ungueal e, como tal, a sua rutura por doença ou traumatismo precipita uma série de eventos adicionais que afetam o leito ungueal (Baran & Dawber, 2012).

Nas margens laterais, proximal e distal, a lâmina ungueal é delimitada pelos tecidos moles periungueais, que dos sulcos periungueais formam pregas cutâneas (Tosti & Piraccini, 2012). As pregas ungueais laterais e proximal conferem vantagem à lâmina ungueal ao cobrirem mais de 75% da sua periferia. Também proporcionam uma barreira física à penetração de materiais exógenos nas regiões proximal e subungueal quando se encontram vulneráveis (Baran & Dawber, 2012).

A epiderme das pregas ungueais laterais é comparável à da pele normal (Baran & Dawber, 2012).

A prega ungueal proximal pode ser conceptualmente dividida em três partes: 1] a porção superficial que é constituída por pele glabra normal e não tem influência direta na lâmina ungueal; 2] no ponto onde a sua margem distal encontra a lâmina ungueal, forma-se a cutícula ou o eponíquio, uma camada epidérmica queratinizada que adere ao início da lâmina ungueal; e finalmente, 3] a porção ventral, que faz parte da matriz dorsal da unha, contrastando com a matriz adjacente por ser mais fina e apresentar camada granulosa (Baran & Dawber, 2012).

A produção da lâmina ungueal ocorre continuamente desde a 15^a semana da vida embrionária até à morte, adquirindo espessura e densidade à medida que cresce. Em condições normais, a taxa média de crescimento da unha da mão é de 3 mm/mês e a da unha do pé 1 mm/mês. A taxa de crescimento das unhas pode ser influenciada por vários fatores como idade, doenças sistémicas e fármacos (Tosti & Piraccini, 2012).

1.1. Estrutura da Lâmina Ungueal Decorrente da Onicomicose

A unha com onicomicose, mais espessa e irregular, é visualmente diferente da unha sã.

O tecido da lâmina ungueal perde densidade e torna-se mais poroso. A separação das células resulta da atividade proteolítica do organismo patogénico sem, no entanto, haver clivagem entre os desmossomas que ligam as células entre si. As ligações dissulfeto das fibras de queratina mantêm-se intactas e são mais estáveis na camada dorsal, ao contrário da camada ventral, sendo este um ponto fraco para o início da infeção. O tecido ungueal

infetado responde à hidratação com água de maneira semelhante ao tecido ungueal saudável (Baraldi et al., 2015).

A integridade da lâmina ungueal como barreira é influenciada quando as unhas são forçadas a hidratar, além do seu estado natural, através do contacto com solventes aquosos ao longo de vários dias. Algumas moléculas terapêuticas podem beneficiar da hiper-hidratação da lâmina ungueal durante a infeção para aumentar a sua permeação (Baraldi et al., 2015).

II. ONICOMICOSE

2.1. Definição

O termo *tinea unguium* descreve especificamente a infecção por dermatófitos das unhas das mãos e dos pés (Ameen et al., 2014).

Onicomicose é um termo menos específico usado para descrever a patologia fúngica das unhas. Pode ser causada por fungos dermatófitos, fungos filamentosos não-dermatófitos ou ainda por leveduras do género *Candida* (Ameen et al., 2014). O termo onicomicose deriva da palavra Grega 'onyx', unha e 'mykes', fungo (Kaur, Kashyap, & Bhalla, 2008).

Os sinais clínicos que alteram a aparência normal das unhas incluem: descoloração que cursa com opacidade e/ou alteração da cor da lâmina ungueal, hiperqueratose que reflete o espessamento da lâmina e/ou do leito ungueal e onicólise quando existe separação da lâmina ungueal do leito ungueal (Gupta, Versteeg, & Shear, 2017).

2.2. Epidemiologia

A onicomicose afeta cerca de 19% da população mundial e representa 50% de todas as patologias das unhas (Akhtar et al., 2016).

As unhas dos pés têm 25 vezes mais probabilidade de serem infetadas do que as unhas das mãos. Isto porque, o primeiro ou segundo dedos dos pés, por sofrerem pressão ou traumatismos diversos pelo calçado são particularmente suscetíveis a alterações da forma normal das suas unhas resultando em distrofia ungueal. Várias unhas podem, no entanto, ser afetadas. A distrofia ungueal será o evento imediatamente precedente à onicomicose, em muitos casos (Kaur et al., 2008). Outros fatores descritos, mais à frente, justificam esta 'predileção' da infecção fúngica pelas unhas dos pés.

Os fungos dermatófitos, assim designados pela sua preferência pelos nutrientes obtidos a partir da queratina da pele, são os principais organismos causadores de onicomicose, na maioria dos doentes – 65% a nível mundial. Deste grupo, o *Trichophyton rubrum* é a espécie infecciosa mais comum – 45% a nível mundial (Rosen et al., 2015). Os dermatófitos estão envolvidos em aproximadamente 90% dos casos de onicomicose dos pés e pelo menos 50% dos casos de onicomicose das mãos (Kaur et al., 2008).

A infecção por fungos filamentosos não-dermatófitos, geralmente considerados invasores secundários ao invés de patogênicos primários, é mais frequentemente observada nos indivíduos idosos, nos pacientes com doenças de pele que afetam as unhas e nos doentes imunocomprometidos. Nestes casos, as unhas dos pés são mais afetadas do que as unhas das mãos e o *Scopulariopsis brevicaulis* é o organismo causador mais comum. Espécies do género *Acremonium*, *Aspergillus* e *Fusarium* constituem outras causas de infecção das unhas (Ameen et al., 2014; Kaur et al., 2008).

Os organismos mais comumente isolados em cultura, nas infecções que se atribuem às unhas das mãos, são do género *Candida*, no entanto, não se pode excluir o seu papel como mero colonizante das mais variadas onicopatias que as podem afetar (Westerberg & Voyack, 2013). A infecção por espécies do género *Candida* é responsável por 5 a 10% de todos os casos de onicomicose (Ameen et al., 2014).

A ampla variação dos agentes etiológicos da onicomicose pode ser atribuída à geografia. Nos países ocidentais mais frios, os organismos causadores predominantes são os dermatófitos, 80% a 90%, seguidos das leveduras, 5% a 17%, e fungos filamentosos não-dermatófitos, 2% a 3%. Nos países mais quentes do sul da Europa, são observadas menos infecções causadas por dermatófitos, 40% a 68%, e mais causadas por leveduras, 21% a 55%. Nos países asiáticos e do Médio Oriente, a proporção mantém-se semelhante para as infecções causadas por dermatófitos, 40% a 48%, e leveduras, 43% a 46%, e regista-se um aumento das infecções causadas por fungos filamentosos não-dermatófitos, 8% a 11%. Nos países africanos, onde o clima é quente e húmido, a proporção dos organismos causadores predominantes muda para as leveduras, 84% (Gupta & Daigle, 2014).

Estima-se que a prevalência mundial da onicomicose irá aumentar à medida que os fatores de predisposição se tornem mais prevalentes (Gupta et al., 2017).

Os fatores de predisposição incluem idade avançada, imunodeficiência inata ou adquirida, imunossupressão, tabagismo e doenças tais como a psoríase, diabetes *mellitus* e doença vascular periférica (DVP). A história familiar, o uso de calçado oclusivo ou inadequado, a hiperhidrose e o traumatismo repetido das unhas, são fatores adicionais que contribuem para esta infecção. Podem ainda associar-se à presença de deformações podológicas congénitas ou adquiridas, dando origem a verdadeiras onicodistrofias multifatoriais, dada a existência de múltiplos fatores biomecânicos (Ameen et al., 2014; Rosen et al., 2015).

A *tinea pedis*, conhecida como pé de atleta, constitui outro fator para o desenvolvimento de onicomicose por contiguidade da infecção na pele circundante. Pode sobretudo ocorrer em balneários públicos ou piscinas, onde as superfícies estão frequentemente molhadas e as pessoas eventualmente descalças (Ghannoum & Isham,

2014). Por razões óbvias, os atletas são considerados uma população especial com grande probabilidade de contrair onicomicose nos pés (Rigopoulos, Elewski, & Richert, 2018).

Os doentes imunocomprometidos, tais como os que têm infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e aqueles que fazem terapêutica oncológica ou imunossupressora, têm predisposição para infecções fúngicas das unhas (Ghannoum & Isham, 2014). A onicomicose pode ocorrer em 25% dos indivíduos afetados pelo VIH e a infecção tende a ser mais disseminada, afetando todas as unhas das mãos e dos pés (Ameen et al., 2014; Tosti & Piraccini, 2012). Os fármacos antirretrovirais do VIH podem induzir onicólise e inflamação dos tecidos periungueais, aumentando a probabilidade de infecção (Gupta et al., 2017). As espécies do género *Candida*, que não invadem habitualmente as unhas dos indivíduos imunocomprometidos, podem provocar onicomicose verdadeira que indica imunossupressão na infecção pelo VIH (Tosti & Piraccini, 2012).

A infecção fúngica pode desenvolver-se na sequência de algumas condições dermatológicas, sendo a psoríase o melhor exemplo conhecido (Baran & Dawber, 2012). A psoríase pode induzir alterações ungueais, como onicólise e hiperqueratose subungueal, tornando as unhas vulneráveis à invasão secundária por microrganismos. Por outro lado, a alteração da normal queratinização decorrente da psoríase ungueal constitui um ambiente favorável a fungos dermatófitos (Rigopoulos et al., 2018). Neste caso, é também importante reconhecer que dada a aparência da psoríase ungueal pode ser difícil de discernir, com base na clínica, uma infecção fúngica coexistente (Baran & Dawber, 2012).

A prevalência da onicomicose é elevada em indivíduos com mais de 60 anos, aproximadamente 40% (Gupta et al., 2017). A correlação entre o aumento da idade e a onicomicose pode ser atribuída a diversos fatores putativos: a uma redução da circulação periférica, à inatividade, a um défice imunitário relativo, a comorbilidades como a diabetes *mellitus* (DM), a uma tendência para a deformação das unhas por abrandamento do crescimento ungueal, à dificuldade em cuidar das unhas e de manter uma boa higiene dos pés e a frequentes traumatismos das unhas. A maior incidência da onicomicose na população geriátrica pode também dever-se a uma maior probabilidade dos doentes mais jovens procurarem tratamento num estágio mais precoce da doença (Ameen et al., 2014).

Embora não seja comum, a onicomicose pode afetar crianças e a sua prevalência varia entre 0,4% e 5,5%. As crianças são menos suscetíveis porque a superfície das unhas é menor e o crescimento das unhas mais rápido, sendo menos provável desenvolverem traumatismo cumulativo (Gupta et al., 2017). No entanto, a inflamação das pregas ungueais associada ao hábito contínuo de imersão dos dedos na boca, assim como episódios de traumatismo que originam descolamento da lâmina ungueal proximal com total interrupção da atividade da matriz ungueal, podem aumentar a suscetibilidade das crianças à

onicomicose (Baran & Dawber, 2012; Gupta et al., 2017; Tosti & Piraccini, 2012). Na população pediátrica em geral, as unhas dos pés são o local mais comum de infecção. No entanto, a localização da infecção assim como o perfil do organismo causador, mudam com a idade pediátrica. Como tal, as infecções das unhas das mãos por leveduras são mais prevalentes nas crianças até à idade pré-escolar e nas crianças com idade superior a 6 anos são mais comuns as infecções das unhas dos pés por dermatófitos (Rosen et al., 2015). O número de crianças diagnosticadas com onicomicose tem vindo a aumentar ao longo dos anos, com tendência para continuar a crescer, provavelmente devido ao uso regular de calçado oclusivo, como os ténis, e à prática de atividades desportivas (Gupta et al., 2017; Rosen et al., 2015).

A onicomicose ocorre mais frequentemente nos homens em relação às mulheres, embora isto possa resultar de um diferente grau de preocupação dos indivíduos em relação à aparência das suas unhas (Ameen et al., 2014).

É importante conhecer os fatores que predis põem a um maior risco de onicomicose, pois todas as medidas terapêuticas instituídas, para além das farmacológicas, deverão tê-los em conta. Noções sobre os agentes infecciosos mais frequentes de onicomicose também auxiliam a seleção de um melhor tratamento farmacológico, escolha que é ditada pelos exames micológicos, mas também pela apresentação clínica do doente.

2.3. Classificação

A apresentação clínica da onicomicose depende do modo de invasão do aparelho ungueal pelo microrganismo (Baran & Dawber, 2012). Conforme afirma Ameen *et al.* “os cinco principais padrões clínicos são: onicomicose subungueal distal e lateral, onicomicose subungueal proximal, onicomicose branca superficial, onicomicose *endonyx* e onicomicose distrófica total” (Ameen, Lear, Madan, Mohd Mustapa, & Richardson, 2014; p.940). Mais recentemente, foi descrito o padrão misto de onicomicose (Baran & Dawber, 2012).

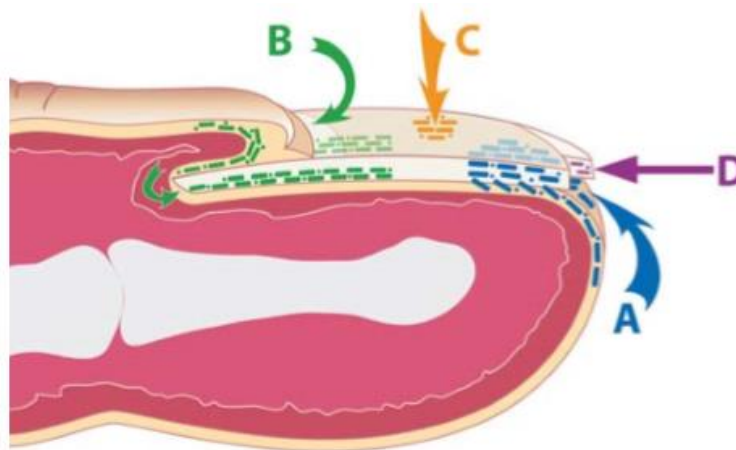


Figura 2 Locais de invasão do aparelho ungueal e tipos de onicomicose. A] OSDL, onicomicose subungueal distal e lateral; B] OSP, onicomicose subungueal proximal; C] OBS, onicomicose branca superficial; D] OE, onicomicose endonyx.
Fonte: (Baran & Dawber, 2012).

2.3.1. Onicomicose Subungueal Distal e Lateral (OSDL)

A OSDL é a apresentação mais comum da infecção da unha por dermatófitos, sendo esta também a apresentação que prevalece no caso das unhas dos pés (Ameen et al., 2014).

A síndrome dois pés e uma mão é uma característica comum da infecção causada pelo *T. rubrum*. Tal como o próprio nome indica, esta síndrome cursa com a infecção concomitante das unhas dos pés e de uma mão, habitualmente a dominante, com a qual o doente manipula o local de infecção primária nos pés. A OSDL resulta frequentemente da disseminação por contiguidade de uma infecção na pele circundante (Baran & Dawber, 2012). A *tinea unguium* dos pés pode ser secundária à *tinea pedis*, enquanto que a infecção nas unhas das mãos está associada à *tinea manuum*, *tinea capitis* ou *tinea corporis*, mas também *tinea pedis* como previamente explicado (Ameen et al., 2014).

Quando o fungo invade a camada córnea dos tecidos subungueais através do hiponíquio, a banda onicodérmica fica comprometida pela infecção e, consequentemente, o fungo avança pelo leito ungueal através das margens distal e lateral da unha. O leito ungueal torna-se progressivamente mais espesso provocando a elevação do bordo livre da unha (Baran & Dawber, 2012). Por ser formado de forma defeituosa, perde também a sua coesão com a lâmina ungueal levando a um grau variável de onicólise, embora a lâmina ungueal não seja inicialmente afetada (Ameen et al., 2014). A infecção pode estar confinada a um lado da unha ou espalhar-se por todo o leito ungueal em direção proximal (Ameen et al., 2014; Piraccini & Alessandrini, 2015).

Com a progressão da infecção, a lâmina ungueal torna-se opaca, em tons de branco e amarelo (Piraccini & Alessandrini, 2015). Diferentes microrganismos podem coexistir no nicho criado por uma área de onicólise e que são responsáveis por mudanças de cor que variam de cinza a castanho (Baran & Dawber, 2012).

Com o tempo, afetada pela infecção quer na matriz ungueal quer nela própria, a lâmina ungueal torna-se frágil e quebradiça nas margens distal e lateral (Ameen et al., 2014).

Este padrão de onicomicose pode também resultar de onicólise primária, que envolve a porção disto-lateral externa da lâmina ungueal, observada no primeiro dedo do pé por sobreposição do segundo dedo ou por compressão pelo calçado. Esta onicólise de origem puramente traumática, geralmente simétrica e sem hiperqueratose subungueal, pode ser invadida secundariamente por microrganismos, incluindo dermatófitos (Piraccini & Alessandrini, 2015; Richert & Baran, 2009).

Como a OSDL apresenta uma clínica semelhante tanto por dermatófitos como por fungos filamentosos não-dermatófitos, é importante obter uma amostra para exame micológico afim de identificar o organismo causador (Ameen et al., 2014).



Figura 3 Onicomicose subungueal distal e lateral do pé por *Trichophyton rubrum*.
Facultada por Rita Pinheiro (2016).

2.3.2. Onicomicose Subungueal Proximal (OSP)

A OSP é rara e afeta igualmente as unhas das mãos e dos pés. Este padrão pode ser observado em doentes imunocomprometidos ou quando existe infecção recorrente numa unha que não foi completamente tratada (Baran & Dawber, 2012).

Com a abertura do eponíquio por descolamento da cutícula, a infecção pode iniciar-se abaixo da prega ungueal proximal, com subsequente invasão da lâmina ungueal recentemente formada, ou através do atingimento da matriz (Ameen et al., 2014; Richert & Baran, 2009). Um ponto esbranquiçado surge abaixo da prega ungueal proximal, inicialmente confinado à área da lúnula. Quando este progride e alcança a porção mais distal da matriz, o fungo consegue invadir a camada profunda da lâmina ungueal proximal. Este padrão evolui progressivamente sob a forma de manchas ou bandas lineares longitudinais, ou ainda bandas transversais que podem coexistir com OBS (Baran & Dawber, 2012; Richert & Baran, 2009). A porção distal da lâmina ungueal permanece normal até mais tarde, no decurso da doença (Ameen et al., 2014).

A OSP é uma apresentação comum da infecção causada por fungos filamentosos não-dermatófitos, especialmente do género *Aspergillus* e *Fusarium*, com inflamação periungueal aguda associada (Piraccini & Alessandrini, 2015).

A OSP provocada por dermatófitos é muito rara na população em geral, mas comum em pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), sendo utilizada por vezes como um marcador útil da infecção por VIH. O *T. rubrum* é o organismo causador mais frequente (Ameen et al., 2014).

Nos doentes imunocomprometidos incluindo aqueles com SIDA, a infecção desenvolve-se rapidamente no interior da lâmina ungueal, desde a margem proximal de todas as unhas das mãos e dos pés, produzindo descoloração extensiva lactescente da lâmina ungueal. Devido ao rápido espalhamento, estes doentes não apresentam hiperqueratose da lâmina ungueal (Baran & Dawber, 2012).



Figura 4 Onicomicose subungueal proximal da mão por *Trichophyton rubrum*.
Facultada por Ana Sofia Borges (2018).

2.3.3. Onicomicose Branca Superficial (OBS)

A OBS é mais rara e está normalmente confinada à terceira e quarta unha dos pés. A invasão tem início na superfície dorsal da lâmina ungueal avançando para as camadas mais profundas (Ameen et al., 2014; Baran & Dawber, 2012).

O fungo produz um quadro clínico de pequenas manchas brancas superficiais com bordos bem delimitados que mais tarde se fundem e gradualmente cobrem toda a superfície da unha. A lâmina ungueal afetada raspa-se com facilidade e as lesões antigas adquirem uma cor amarelada. Algumas formas de infecção superficial estão organizadas em bandas lineares transversais que aparecem abaixo da cutícula (Baran & Dawber, 2012).

Este tipo de invasão da unha é classicamente atribuído ao *Trichophyton interdigitale* (Piraccini & Alessandrini, 2015).

A infecção superficial pode também ser acompanhada de invasão profunda que não responde à terapêutica tópica (Richert & Baran, 2009). Nos doentes imunocomprometidos, a OBS ocorre frequentemente nas unhas das mãos ou dos pés devido ao *T. rubrum* ou espécies do género *Fusarium*. Nestes casos, a OSP está também presente (Baran & Dawber, 2012).



Figura 5 Onicomicose branca superficial do pé por *Trichophyton interdigitale*.
Facultada por André Lencastre (2015).

2.3.4. Onicomicose *endonyx* (OE)

Na OE, o fungo invade primariamente a espessura da lâmina ungueal através do bordo distal, sem envolver o leito ungueal e a superfície da lâmina ungueal (Richert & Baran, 2009).

A lâmina ungueal apresenta hiperqueratose discreta, descoloração lactescente e camadas tipo lamelar que tornam o bordo distal frágil e quebradiço. A lâmina ungueal mantém-se firmemente aderente ao leito ungueal pelo que não apresenta onicólise ou hiperqueratose subungueal. Estas alterações são típicas da invasão causada por *Trichophyton soudanense* e *Trichophyton violaceum* (Baran & Dawber, 2012; Piraccini & Alessandrini, 2015).



Figura 6 Onicomicose *endonyx* da mão por *Trichophyton soudanense*.
Facultada por Nélia Cunha (2017).

2.3.5. Onicomicose Distrófica Total (ODT)

Na ausência de tratamento, a ODT secundária representa a forma mais avançada de todos os quatro tipos previamente descritos, especialmente da OSDL, por ser também o subtipo mais frequente. A distrofia ou destruição da lâmina ungueal são quase totais (Ameen et al., 2014; Baran & Dawber, 2012).

A ODT primária resulta frequentemente da invasão por espécies do género *Candida* e, neste caso, é praticamente observada somente em doentes que sofrem de candidíase mucocutânea crónica, uma doença de imunodeficiência primária. Neste padrão clínico são rapidamente envolvidos todos os tecidos do aparelho ungueal. A hiperqueratose dos tecidos moles resulta na inflamação da falange distal. A lâmina ungueal apresenta-se espessa, opaca e numa cor que varia entre amarelo e castanho. Áreas hiperqueratósicas secundárias à invasão podem desenvolver-se na pele adjacente à unha. A candidíase oral está quase sempre presente nestes casos. A infeção por dermatófitos, seja exclusiva ou com sobreinfeção por leveduras, pode também desenvolver-se nos doentes com esta síndrome (Baran & Dawber, 2012).



Figura 7 Onicomicose distrófica total do pé por *Scopulariopsis brevicaulis*.
Facultada por Rita Pinheiro (2016).

2.3.6. Padrão Misto de Onicomicose

Apesar dos diferentes padrões de onicomicose terem sido descritos como entidades distintas, estes podem também coexistir. Um doente pode apresentar OSDL e OBS ou OSP e OBS na mesma lâmina ungueal, sendo estas as combinações mais comuns (Ameen et al., 2014; Baran & Dawber, 2012).



Figura 8 Onicomicose branca superficial associada com onicomicose subungueal distal e lateral do pé por *Trichophyton interdigitale*.
Fonte: (Baran & Dawber, 2012).

III. FATORES DE MAU PROGNÓSTICO

A resposta do doente à terapêutica pode ser influenciada pela permeação local dos fármacos tópicos ou sistêmicos, pela extensão da invasão, por exposição local a ambientes infectados e por fatores inatos ao próprio doente como idade e doenças sistêmicas.

3.1. Fatores de Mau Prognóstico Locais

Dado que apenas uma quantidade mínima de fármaco é libertada no local de infeção, o principal foco farmacológico no tratamento da patologia fúngica das unhas tem por base a tentativa de permeação do fármaco através da lâmina ungueal (Akhtar et al., 2016). No geral, releva-se a capacidade de permeação dos fármacos tópicos na face dorsal da lâmina ungueal e a capacidade de permeação dos fármacos sistêmicos na face ventral (Baran & Dawber, 2012).

A unha é 1000 vezes mais permeável à água do que a pele. Comporta-se como uma membrana de gel hidrofílica, ao contrário de uma membrana lipofílica e com maiores características de impermeabilidade como é o estrato córneo (Baran & Dawber, 2012).

Assim, os fármacos deveriam apresentar um elevado grau de solubilidade em água, para serem capazes de se difundir através da unha. No entanto, pode recorrer-se a uma via lipídica paralela que promove a permeação de moléculas hidrofóbicas através de veículos lipídicos que aderem melhor à superfície da unha. O tamanho molecular, expresso em peso, é outro fator que determina a permeação do fármaco na unha, ou seja, moléculas de maiores dimensões atravessam-na menos bem (Baran & Dawber, 2012). A estrutura densamente queratinizada que compõe a lâmina ungueal atua como uma barreira à difusão tópica de fármacos, e consequentemente a concentração do fármaco aplicado topicamente pode baixar 1000 vezes quando passa da camada externa dorsal para a camada interna ventral. No fim, a concentração de fármaco dificilmente atinge o nível terapeuticamente eficaz na lâmina ungueal ventral e leito ungueal (Akhtar et al., 2016).

A permeação ungueal do fármaco pode ser dificultada por duas barreiras, à entrada e no acesso aos tecidos do aparelho ungueal: 1] na primeira, o fluxo de fármaco que entra na lâmina ungueal deve corresponder à concentração mínima inibitória (CMI) para a atividade antifúngica garantindo eficácia no seu interior; e 2] ainda mais importante, quando também existe infeção no leito ungueal, encontra-se uma segunda barreira que impede o

fármaco de deixar a lâmina para atingir os tecidos subungueais. No último caso, pode haver onicolise sem qualquer contacto entre a lâmina e o leito ungueal, hiperqueratose de ambos ou acumulação de células queratóticas que perderam a sua coesão e escamas com infeção secundária por bactérias ou leveduras (Baran & Dawber, 2012). Da mesma forma, o fármaco administrado por via sistémica não consegue passar do leito para a lâmina ungueal quando existe um espaço subungueal entre ambos (Gupta & Simpson, 2016).

Em consequência da fraca permeação do fármaco na unha, os resultados do tratamento podem não ser visíveis até um ano, havendo atualmente uma necessidade de desenvolver tecnologias que melhorem a permeação ungueal dos antifúngicos tópicos (Ameen et al., 2014; Westerberg & Voyack, 2013).

Quando existe infeção lateral da unha, o fungo atinge rapidamente a matriz ungueal através do bordo lateral. A invasão da lúnula e da área subungueal pode desenvolver infeções extensas que afetam a recuperação (Baran & Dawber, 2012).

Alguns doentes, entre 40 a 70% dos casos, apresentam uma longa história de recorrência da doença, sugestiva de recidiva e reinfeção após descontinuação da terapêutica. A recidiva implica falha do tratamento e retorno da infeção numa unha que não foi completamente tratada, enquanto que a reinfeção consiste numa nova infeção por reexposição ao mesmo ou diferentes microrganismos, nomeadamente devido à presença contínua de esporos na roupa e calçado ou *tinea pedis* que coexiste em 59% dos doentes com onicomicose (Ameen et al., 2014; Gupta & Simpson, 2015; Gupta et al., 2017).

A presença de esporos no local do aparelho ungueal constitui um dos principais fatores de resistência à terapêutica antifúngica. Estas células fúngicas, não vegetativas e sem exigências nutricionais exógenas, conseguem sobreviver a condições adversas no ambiente da lâmina ungueal e circundante, por longos períodos de tempo. São responsáveis pela reprodução do microrganismo e reativação da infeção (Ameen et al., 2014).

3.2. Fatores de Mau Prognóstico Sistémicos

A administração de antifúngicos por via sistémica inclui principalmente a necessidade de uma concentração plasmática elevada, muito acima da CMI, para alcançar níveis terapêuticos na lâmina ungueal (Gupta & Simpson, 2016). Os fármacos orais podem aumentar o risco de toxicidade hepática e eventos cardiovasculares significativos. Não são aconselhados em doentes polimedicados como idosos, imunocomprometidos, pacientes em diálise e transplantados, uma vez que as interações farmacológicas com os tratamentos antifúngicos podem resultar em efeitos antagonistas e/ou sinérgicos (Gupta et al., 2017).

A presença de doença arterial periférica e insuficiência venosa crônica constitui fator preditivo de onicomicose (Rigopoulos et al., 2018). A diminuição da circulação sanguínea no local do aparelho ungueal compromete a qualidade de oxigenação dos tecidos e reduz as trocas metabólicas de nutrientes e outras substâncias, contribuindo para a progressão da onicomicose, atraso ou impedimento da resolução da infecção. Estas patologias podem ainda induzir distrofia ungueal expondo os pacientes não só à infecção como à reinfeção (Baran & Dawber, 2012). É por estes motivos que esta comorbidade desempenha também um papel nas infecções, salientando-se que a DVP está frequentemente também presente nos doentes diabéticos.

Alguns doentes diabéticos têm dificuldade acrescida na prática de exames físicos regulares aos pés por excesso de peso, retinopatia ou cataratas associados à doença (Ameen et al., 2014). Aqueles que apresentam alterações significativas das suas unhas, como resultado da má circulação das extremidades inferiores e dificuldade na cicatrização de feridas, desenvolvem geralmente complicações secundárias à onicomicose que originam morbilidade adicional (Gupta et al., 2017). Alterações irreversíveis na microcirculação resultam em isquemia crônica dos dedos do pé com redução do crescimento ungueal e ocorrência de distrofia. As unhas espessas, ásperas e de arestas pontiagudas podem exercer pressão nos tecidos moles, provocando nomeadamente ulceração do leito ungueal que passa despercebida devido à perda de sensibilidade periférica nestes doentes. Em casos avançados e com infecção secundária por bactérias pode ocorrer gangrena. A neuropatia sensorial, presente em ambas as mãos, pode também resultar em unhas mais pequenas, frágeis e com descoloração (Baran & Dawber, 2012).

O curso da terapêutica é geralmente mais longo no contexto da imunossupressão, quando os doentes são sujeitos a terapêutica imunossupressora ou quimioterapia. As alterações ungueais são geralmente observadas em múltiplas ou na totalidade das unhas (Tosti & Piraccini, 2012).

Os fármacos oncológicos, pelas suas propriedades citotóxicas, são frequentemente responsáveis por alterações ungueais como descolamento ungueal proximal, fragilidade, pigmentação, onicólise, inflamação periungueal, hematomas, hemorragia subungueal e abscessos, as últimas duas tipicamente observadas com paclitaxel e docetaxel. Algumas das alterações ungueais podem também ser observadas com fármacos retinóides utilizados na psoríase. Os retinóides orais induzem frequentemente fragilidade, inflamação e granulomas periungueais (Tosti & Piraccini, 2012).

Erros de dieta têm consequências na absorção oral do antifúngico. A ausência ou diminuição de acidez gástrica, nos pacientes com SIDA ou neutropenia, deve ser compensada pela ingestão do fármaco com sumo de frutas ácidas. O estado de jejum

minimiza a absorção de fármacos que é influenciada pela presença de alimentos, como griseofulvina e itraconazol (Baran & Dawber, 2012).

IV. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A escolha do fármaco no tratamento da onicomicose baseia-se em cinco fatores principais: eficácia, segurança, custo, adesão do paciente e disponibilidade no mercado. Além disso, a idade do paciente e preferência pelo tratamento, a identificação do microrganismo, o local de envolvimento e sua extensão, o número de unhas afetadas e a administração concomitante de outros fármacos, são também considerações importantes que determinam a escolha da terapêutica (Baran & Dawber, 2012).

O exame micológico permite confirmar o diagnóstico e/ou excluir outras causas possíveis, uma vez que a onicomicose pode mimetizar outras patologias ungueais. A avaliação clínica por si só, na maioria das vezes, não é suficiente porque não abrange a viabilidade fúngica e a identificação da espécie (Gupta et al., 2017). No entanto, por motivos cuja consideração excede o âmbito deste texto, alguns doentes iniciam o tratamento sem confirmação de doença micológica (Rosen et al., 2015).

Os tratamentos variam em eficácia de acordo com os parâmetros de cura. A cura micológica indica que nenhum microrganismo é identificado no exame direto¹ e cultura² e a cura clínica refere-se a uma melhoria na aparência da unha, frequentemente definida como aparência normal em 80% a 100% da unha (Westerberg & Voyack, 2013).

A cura completa, como principal objetivo médico, pode não ser atingida. Doenças sistêmicas, traumatismo e patologias ungueais como a própria onicomicose podem impedir a normalização do crescimento linear da unha devido a lesões permanentes da matriz e leito ungueal (Gupta et al., 2017).

A terapêutica clássica inclui fármacos sistêmicos administrados por via oral e fármacos tópicos disponíveis sob a forma de verniz. Ao longo dos anos foram efetuadas várias tentativas de tratamento da onicomicose, mas o sucesso foi limitado até recentemente com a descoberta de novos fármacos que combinam eficácia e segurança, descritos no próximo capítulo.

¹ Microscopia das escamas ungueais com solução de hidróxido de potássio. Técnica que confirma a presença de estruturas fúngicas em tempo útil (Gupta & Simpson, 2013).

² Inoculação das escamas ungueais em meio de Sabouraud Dextrose Agar adicionado com cicloheximida e cloranfenicol e incubação a 24 °C durante um mês. Usada para determinar a viabilidade e a identificação da espécie (Gupta & Simpson, 2013).

4.1. Fármacos Clássicos de Administração Oral

A terapêutica oral é considerada na presença de onicomicose moderada, quando a extensão da lâmina ungueal envolvida varia entre 20% a 60%, ou grave, quando a extensão é superior a 60% (Gupta et al., 2017). A sua utilização é preferível quando há envolvimento da lúnula e várias unhas estão afetadas (Gupta et al., 2013).

Os principais fármacos sistêmicos aprovados e largamente usados para o tratamento da onicomicose são a terbinafina, da classe alilamina, e o itraconazol, da subclasse triazol. O fluconazol, que também pertence à subclasse triazol, representa uma terapêutica útil de terceira linha (Ameen et al., 2014). Estes fármacos atuam em diferentes etapas da via de biossíntese do ergosterol, um componente integral da membrana celular do fungo, o que implica variações na atividade antifúngica (Kaur et al., 2008). O ergosterol é um componente essencial para a viabilidade dos fungos porque mantém a permeabilidade e a fluidez da membrana citoplasmática (Lipner & Scher, 2015).

Durante a terapêutica, o fármaco presente no plasma vai acumulando na lâmina ungueal por diferentes vias: da circulação sanguínea para o leito ungueal e deste para a face ventral da lâmina ungueal; da matriz para a lâmina ungueal proximal acompanhando o crescimento da unha; e dos tecidos dérmico e subcuticular das pregas ungueais laterais para a lâmina ungueal (Gupta & Simpson, 2016).

A persistência dos níveis de fármaco na lâmina ungueal durante meses permite manter a atividade antifúngica, mesmo após o termino da terapêutica, que pode ajudar a prevenir a recorrência da infecção (Gupta & Simpson, 2016). Por definição, a atividade fungistática inibe o crescimento da célula fúngica, enquanto que a atividade fungicida resulta na sua erradicação (Lipner & Scher, 2015).

O cetoconazol oral e a griseofulvina não são mais considerados opções terapêuticas na onicomicose (Gupta et al., 2013).

4.1.1. Terbinafina

A terbinafina é um fármaco ativo contra dermatófitos, alguns fungos filamentosos não-dermatófitos e leveduras (Kaur et al., 2008).

Atualmente, a terbinafina é o único antifúngico oral com atividade fungicida (Ameen et al., 2014). Inibe a epoxidação do squaleno, uma etapa prematura da via de síntese do ergosterol (Baran & Dawber, 2012). Apresenta atividade fungistática através da depleção do

ergosterol e atividade fungicida com acumulação intracelular de esqualeno. O efeito fungicida é eficaz contra fungos dermatófitos, mas o efeito fungistático contra espécies do género *Candida* é menor em comparação com os fármacos azóis (Ameen et al., 2014).

A natureza lipofílica da terbinafina favorece a sua distribuição nas unhas e fixação aos queratinócitos, podendo ser detetada na lâmina ungueal por mais 6 meses após descontinuação da terapêutica (Ameen et al., 2014; Gupta & Simpson, 2016).

A dose diária no adulto é administrada durante 6 semanas na infeção das unhas das mãos e durante 12 a 16 semanas na infeção das unhas dos pés, com reavaliação dos doentes 3 meses após o termino do tratamento (Ameen et al., 2014). No caso da criança, a dose diária é ajustada conforme o peso (Gupta et al., 2013).

A administração não depende de nenhum regime alimentar específico, uma vez que a absorção oral do fármaco em comprimidos não é influenciada pela ingestão de alimentos (Ameen et al., 2014).

Os efeitos adversos que podem ocorrer com uma frequência de 10% a 15%, incluem: reações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dispepsia, perda transitória ou permanente do paladar e cólicas; manifestações cutâneas como toxidermia morbiliforme, urticária, eczema, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; reações do foro neurológico como cefaleias, vertigens, sonolência e visão turva; e outros como pancitopenia (Richert & Baran, 2009).

A terbinafina demonstra potenciais interações farmacológicas significativas com algumas moléculas. Existem moléculas que aumentam o efeito do antifúngico como cimetidina; outras que diminuem o efeito do antifúngico como rifampicina e fenobarbital; e ainda outras moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina, nortriptilina e niacinamida (Richert & Baran, 2009).

Nos doentes diabéticos cujos fármacos são metabolizados pelo CYP3A4³, a terapêutica com terbinafina, em contraste com o itraconazol que inibe esta via enzimática, torna-se mais segura porque não induz hipoglicémia (Gupta et al., 2013).

Embora a terbinafina, por si só, não induza toxicidade hepática, poderá existir potencial risco em doentes com doença hepática pré-existente crónica ou ativa (Ameen et al., 2014).

A terapêutica com terbinafina resulta em taxas de cura micológica de aproximadamente 60% e taxas de cura completa que variam entre 44% e 46% (Gupta et al., 2017).

³ Isoforma do citocromo P450 hepático humano.

Na prática clínica, a terbinafina oral é um fármaco seguro maioritariamente utilizado no tratamento da onicomicose por dermatófitos e também em doentes diabéticos (Gupta et al., 2013).

4.1.2. Itraconazol

O itraconazol é um fármaco que exhibe um amplo espectro de atividade contra dermatófitos, leveduras e alguns fungos filamentosos não-dermatófitos (Kaur et al., 2008).

O itraconazol inibe a lanosterol 14 α -desmetilase, uma isoenzima do sistema citocromo P450 fúngico, responsável pela etapa de desmetilação na via de síntese do ergosterol. O seu mecanismo de ação resulta na depleção do ergosterol e está diretamente associado à atividade fungistática (Gupta et al., 2013).

A dose diária é administrada durante 12 semanas consecutivas ou, em alternativa, diariamente durante uma semana seguindo-se 3 semanas de intervalo. Neste último caso, a duração de tratamento varia entre 2 meses na infeção das unhas das mãos e 3 meses na infeção das unhas dos pés (Ameen et al., 2014).

À semelhança da terbinafina, o itraconazol é uma molécula lipofílica com grande afinidade para a queratina e que pode ser detetada nas unhas por mais 6 a 9 meses após descontinuação da terapêutica. A longa semi-vida do itraconazol na lâmina ungueal torna o esquema de dosagem intermitente tão eficaz quanto a administração diária contínua (Ameen et al., 2014).

A absorção do fármaco em cápsulas é otimizada na presença de alimentos e de pH ácido, e como tal, os fármacos que neutralizam a acidez gástrica devem ser administrados com intervalo mínimo de duas horas após administração do itraconazol (Ameen et al., 2014; Gupta et al., 2013). O itraconazol em suspensão oral, deve ser administrado em jejum, sendo uma alternativa para doentes com problemas de deglutição, nomeadamente crianças (Gupta et al., 2013).

Os efeitos adversos que podem ocorrer com uma frequência de 10 a 15%, incluem: reações gastrointestinais como náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia e aumento das enzimas hepáticas; manifestações cutâneas como toxidermia morbiliforme, edema, urticária e pustulose exantemática generalizada aguda; reações do foro neurológico como cefaleias e vertigens; e outros como hipocaliémia, trombocitopenia e leucopenia (Richert & Baran, 2009).

O itraconazol demonstra potenciais interações farmacológicas significativas com diversas moléculas. Existem moléculas que diminuem o efeito do antifúngico como

rifampicina, isoniazida, fenitoína, carbamazepina, antagonistas do recetor H2 da histamina, antiácidos e anticolinérgicos; e outras moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina, fenitoína, digoxina, alprazolam, felodipina, fluoxetina, nifedipina, verapamil, metilprednisolona, ciclosporina, zidovudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, vincristina, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, bussulfano, docetaxel, trimetrexato, tacrolímus, rapamicina, buspirona, alfentanil, terfenadina, astemizol, triazolam, midazolam, cisaprida, lovastatina, sinvastatina e quinidina, as últimas oito com contraindicação absoluta (Richert & Baran, 2009).

Hepatite induzida pelo fármaco poderá ocorrer com a terapêutica contínua manifestando-se habitualmente ao fim de 4 semanas, sendo necessário a monitorização da função hepática nestes casos (Ameen et al., 2014).

A terapêutica com itraconazol está associada a um potencial risco de efeitos inotrópicos negativos, sendo contraindicada nos doentes com disfunção ventricular e historial de insuficiência cardíaca congestiva (Gupta et al., 2013).

A terapêutica com itraconazol resulta em taxas de cura micológica que variam entre 63% e 69% e taxas de cura completa que variam entre 21% e 22% (Gupta et al., 2017).

Na prática clínica, o itraconazol é utilizado no tratamento da onicomiose por fungos filamentosos não-dermatófitos e espécies do género *Candida*, assim como para infeções mistas uma vez que possui um espectro de atividade antifúngica mais amplo do que a terbinafina. No entanto, a terbinafina demonstra ser mais eficaz no tratamento da onicomiose por dermatófitos com recorrência micológica significativamente mais baixa comparativamente ao itraconazol. Esta eficácia pode ser atribuída ao efeito fungicida da terbinafina em contraste com o efeito fungistático do itraconazol (Ameen et al., 2014; Gupta et al., 2013).

4.1.3. Fluconazol

O fluconazol é um fármaco ativo contra dermatófitos e algumas espécies do género *Candida*, com mecanismo de ação idêntico ao do itraconazol (Ameen et al., 2014).

O fluconazol é principalmente utilizado na dose diária de 100 mg no controlo da candidíase superficial ou doença sistémica. Na onicomiose, a atenção foca-se em usá-lo num regime de dose única semanal que promove a adesão de alguns doentes à terapêutica e reduz os custos de tratamento, ao contrário da dose diária de terbinafina e itraconazol (Ameen et al., 2014; Baran & Dawber, 2012; Gupta et al., 2013).

Os efeitos adversos que podem ocorrer com uma frequência de 10 a 15%, incluem: reações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, aumento das enzimas hepáticas; manifestações cutâneas como toxidermia morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET, eritema fixo; reações do foro neurológico como cefaleias, convulsões; e outros como agranulocitose, trombocitopenia e insuficiência da glândula supra-renal (Richert & Baran, 2009).

A natureza hidrofílica do fluconazol faz com que acumule mais rapidamente na lâmina ungueal do que no plasma (Gupta & Simpson, 2016). Os níveis de fármaco na lâmina ungueal podem ser detetados até 6 meses após descontinuação da terapêutica, mas com baixa concentração residual. A terapêutica com fluconazol deve ser mais prolongada do que com a terbinafina e o itraconazol e é aconselhada até renovação completa da unha (Ameen et al., 2014; Gupta et al., 2013).

Em paralelo com a duração de tratamento, o fluconazol demonstra potenciais interações farmacológicas significativas com diversas moléculas. Existem moléculas que aumentam o efeito do antifúngico como hidroclorotiazida; outras que diminuem o efeito do antifúngico como rifampicina; e ainda outras moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina, fenitoína, midazolam, triazolam, nortriptilina, teofilina, rifabutina, zidovudina, ciclosporina, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida, astemizol, terfenadina e cisaprida, as últimas três com contraindicação absoluta (Richert & Baran, 2009).

Apresenta menos interações farmacológicas do que o itraconazol e afeta em menor extensão o metabolismo dos mesmos fármacos concomitantes, uma vez que o fluconazol é um inibidor mais fraco do CYP3A4 (Ameen et al., 2014).

Os doentes com disfunção hepática ou renal devem ser seguidos, durante a terapêutica com fluconazol, para alterações relevantes (Gupta et al., 2013).

A terapêutica com fluconazol comparada com o itraconazol resulta em taxas de cura micológica que variam entre 55% e 59% e taxas de cura completa de cerca de 20% (Gupta et al., 2017).

Na prática clínica, o fluconazol é indicado para controlo da Candidíase Mucocutânea Crónica (CMC) particularmente quando existe envolvimento ungueal, e como terapêutica alternativa, nos doentes que não toleram a terbinafina e o itraconazol ou quando o tratamento da onicomicose por dermatófitos não foi bem-sucedido com estes fármacos (Baran & Dawber, 2012; Gupta et al., 2013).

4.1.4. Griseofulvina

A griseofulvina representou um avanço promissor no tratamento das infecções fúngicas superficiais quando ficou disponível para uso clínico há quase 60 anos. No entanto, o seu espectro de atividade é restrito a fungos dermatófitos e a longa duração de tratamento, que se estende por mais de um ano, é necessária para alcançar máxima eficácia (Kaur et al., 2008).

Apesar de ser o único antifúngico com indicação no tratamento da onicomicose em crianças, a griseofulvina foi superada pelos fármacos orais supracitados que apresentam taxas de cura superiores e menor risco de recidiva (Ameen et al., 2014; Kaur et al., 2008).

Reações alérgicas, como urticária, podem ocorrer durante a terapêutica com griseofulvina, mas as principais razões para a descontinuação da terapêutica são cefaleias ou intolerância gastrointestinal. Pode também ser responsável por precipitar porfiria cutânea tarda nos doentes com predisposição, assim como erupção cutânea semelhante ao lúpus eritematoso (Baran & Dawber, 2012).

A baixa adesão com a terapêutica a longo prazo, resultante dos efeitos secundários e da remoção lenta e incompleta das unhas distróficas, conduz a taxas de cura completa mínima de cerca de 3%, com infeção recorrente frequente (Kaur et al., 2008). Por estas razões, a griseofulvina não é mais considerada um tratamento de eleição para a onicomicose, exceto quando outros fármacos não estão disponíveis ou são contraindicados (Ameen et al., 2014).

4.1.5. Cetoconazol

O cetoconazol, desenvolvido na última década de 80, foi o primeiro imidazol oral com um espectro de atividade relativamente amplo contra dermatófitos, algumas leveduras e vários fungos filamentosos não-dermatófitos (Kaur et al., 2008). Constituía uma alternativa à griseofulvina, com uma duração de tratamento semelhante (Baran & Dawber, 2012).

Casos esporádicos de hepatite induzida pelo fármaco foram observados em doentes com onicomicose, particularmente aqueles que tinham sido submetidos a um tratamento prévio com griseofulvina (Baran & Dawber, 2012). Apesar de demonstrar eficácia, o risco de toxicidade hepática na terapêutica a longo prazo limitava o seu uso. Na Europa e Estados Unidos da América foi retirado do mercado para o tratamento das infecções fúngicas superficiais (Ameen et al., 2014).

4.2. Preparações Tópicas

Os produtos antifúngicos podem ser encontrados no mercado sob a forma tradicional de creme, pomada, loção, pó ou solução. Estas formulações não são bons veículos porque requerem uma concentração elevada de substância ativa e não permanecem em contacto com a unha ao serem facilmente removidos por atrito ou lavagem (Akhtar et al., 2016; Baran & Dawber, 2012). Para colmatar a baixa eficácia destas formulações é necessário que haja um sistema eficaz que permita transportar o fármaco em profundidade na unha até alcançar o foco de infeção (Akhtar et al., 2016). A permeação do fármaco a partir da face dorsal da lâmina ungueal é conseguida através de sistemas de libertação transungueal que geralmente contêm polímeros insolúveis em água, removidos com solventes orgânicos, ou polímeros como o hidroxipropil quitosano, que apresenta elevada afinidade para a queratina (Tabara et al., 2015).

Os produtos, especificamente indicados para a terapêutica tópica da onicomicose, são vernizes que contêm uma substância ativa, antifúngico, e um polímero formador de filme, veículo (Akhtar et al., 2016; Tabara et al., 2015). Estas formulações aderem melhor à superfície da unha e restringem os efeitos secundários a nível local que desaparecem gradualmente após alguns minutos e ocorrem com menos frequência à medida que o organismo se adapta ao novo fármaco (Akhtar et al., 2016).

Aquando da aplicação do verniz na lâmina ungueal, o solvente evapora aumentando assim a concentração de fármaco na película oclusiva que se forma à superfície. Esta película aumenta o tempo de contacto do fármaco com a unha dando origem à libertação controlada e reduz a perda de água para a atmosfera para maior difusão do fármaco através da lâmina ungueal (Akhtar et al., 2016).

A permeação do fármaco pode ser potenciada através da seleção de compostos tióis e agentes hidratantes, que podem ser incorporados na formulação do verniz. A adição de 2-mercaptoetanol ou N-acetil-L-cisteína a um solvente aquoso permite a abertura de poros na lâmina ungueal através da quebra das ligações dissulfeto da queratina aumentando assim a permeação do fármaco (Akhtar et al., 2016). O uso de solventes orgânicos como etanol, isopropanol, propilenoglicol e polietilenoglicol pode resultar no aumento da resistividade da barreira ungueal, que é contrariada pela aplicação repetida destas formulações ao manterem a hiper-hidratação da unha por um longo período de tempo (Akhtar, Sharma, & Pathak, 2016; Baraldi et al., 2015).

A avulsão química, apesar de ser um procedimento indolor, não é eficaz como monoterapia e prolonga a duração de tratamento quando há necessidade de ser repetida (Gupta et al., 2013). Os agentes queratolíticos como papaína, ureia e ácido salicílico são

geralmente utilizados como terapêutica adjuvante antecedendo a aplicação do verniz (Akhtar et al., 2016). Os produtos são colocados na lâmina ungueal, sob oclusão durante 1 a 2 semanas, para remover a máxima porção afetada e promover o acesso do fármaco à massa fúngica. Em alternativa, existe também o verniz de ureia que não requer oclusão. Quando a unha está totalmente afetada, os agentes queratolíticos devem ser aplicados durante um longo período de tempo até destruição completa da lâmina ungueal. Neste caso, a avulsão química constitui o protocolo de terapêutica combinada mais prolongado, afim de obter melhores resultados com a utilização de antifúngicos por via tópica e/ou sistêmica (Gupta et al., 2013). Outra alternativa para aumentar a eficácia do tratamento tópico consiste em limar a superfície da unha antes da aplicação do verniz.

4.3. Fármacos Clássicos de Utilização Tópica

A monoterapia tópica é utilizada quando estão afetadas no máximo 3 unhas, nas crianças com unhas de espessura fina e rápido crescimento, na profilaxia após terapêutica oral ou quando os doentes não podem recorrer a fármacos sistêmicos ou preferem não o fazer. É também considerada na presença de: OSDL, quando a extensão da lâmina ungueal afetada é inferior a 50% sem envolvimento da lúnula, na ausência de bandas amarelas no bordo lateral e de áreas amarelas de onicólise na porção central da lâmina ungueal; OBS clássica, após limagem da área afetada; e onicomicose por fungos filamentosos não-dermatófitos, excluindo espécies do género *Aspergillus*, que geralmente não responde à terapêutica sistêmica (Gupta et al., 2013; Tabara et al., 2015). *Tinea pedis*, a existir, deve ser tratada em simultâneo de forma apropriada (Gupta et al., 2013).

Os principais fármacos tópicos aprovados e largamente usados para o tratamento da onicomicose são a amorolfina, da classe morfolina, e o ciclopirox, da classe hidroxipiridinona (Lipner & Scher, 2015). A eficácia da monoterapia com estes fármacos é limitada pela permeação através da lâmina ungueal e capacidade do fármaco em manter uma concentração sustentável, acima da CMI (Gupta et al., 2013).

4.3.1. Amorolfina

A amorolfina é um fármaco que exibe um amplo espectro de atividade fungicida e fungistática contra dermatófitos, leveduras e alguns fungos filamentosos não-dermatófitos e atividade antibacteriana contra *Actinomyces* (Ameen et al., 2014; Tabara et al., 2015).

A amorolfina inibe as enzimas fúngicas 14 Δ -reductase e 7 Δ -8 Δ -isomerase na via de síntese do ergosterol que resulta na acumulação de esteróis esféricos atípicos na membrana citoplasmática do fungo (Tabara et al., 2015).

O verniz de amorolfina é aplicado uma a duas vezes por semana na unha previamente limada e limpa, durante 6 a 12 meses (Gupta et al., 2013). A terapêutica deve prolongar-se até obtenção da cura micológica que não corresponde diretamente à melhoria da aparência da unha observada com a utilização do verniz (Ameen et al., 2014).

A formulação, disponível na concentração de 5%, contém um polímero insolúvel em água como veículo. Após aplicação e com a evaporação do solvente, a concentração de amorolfina aumenta de 5% para 27% (Tabara et al., 2015). A amorolfina pode ser detetada na unha até 14 dias após descontinuação da terapêutica (Ameen et al., 2014).

A aplicação semanal do verniz promove uma maior adesão dos doentes à terapêutica com a redução de custo do tratamento, comparativamente à aplicação diária do verniz de ciclopirox (Gupta et al., 2013).

Os efeitos adversos são observados apenas no local e incluem ardor, prurido e eritema periungueal (Ameen et al., 2014).

A terapêutica com amorolfina resulta em taxas de cura micológica que variam entre 60% e 76% e taxas de cura completa que variam entre 38% e 54% (Gupta et al., 2013).

4.3.2. Ciclopirox

O ciclopirox exibe um amplo espectro de atividade fungicida contra dermatófitos, leveduras e alguns fungos filamentosos não-dermatófitos, atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e *Mycoplasma*, que pode ser benéfica no tratamento de infecções mistas, e possui ainda atividade anti-inflamatória (Tabara et al., 2015).

O ciclopirox inibe a atividade das enzimas dependentes de metais com repercussão no transporte de íons através da membrana citoplasmática, degradação intracelular de peróxidos tóxicos, ingestão de nutrientes e biossíntese de proteínas e ácidos nucleicos. A

complexidade do mecanismo de ação está diretamente associada à atividade fungicida e diminui o potencial risco de resistência do microrganismo ao fármaco (Gupta et al., 2013).

O verniz, disponível na concentração de 8%, apresenta formulações com veículos diferentes: a tradicional que contém resina de vinil, insolúvel em água, e a de maior permeabilidade que contém hidroxipropil quitosano, solúvel em água (Gupta et al., 2013; Tabara et al., 2015). A terapêutica com ciclopirox inclui frequentemente a remoção da porção da unha descolada, por um profissional de saúde, antes da aplicação do verniz. O verniz é aplicado uma vez por dia durante 6 meses na infecção das unhas das mãos e durante 12 meses na infecção das unhas dos pés (Gupta et al., 2013). Após aplicação e com a evaporação do solvente, a concentração de ciclopirox aumenta de 8% para 35% (Tabara et al., 2015).

A formulação tradicional requer a remoção semanal das camadas prévias de verniz através da utilização de solventes, um inconveniente que pode afetar a adesão à terapêutica (Gupta et al., 2013; Tabara et al., 2015).

O ciclopirox com hidroxipropil quitosano é aplicado à noite para atuar durante 6 horas e removido com água pela manhã (Tabara et al., 2015).

Os efeitos adversos observados com ambos os veículos incluem prurido, descamação, ardor, eritema periungueal e da prega ungueal proximal (Ameen et al., 2014; Tabara et al., 2015).

A terapêutica com a formulação tradicional resulta em taxas de cura micológica que variam entre 29% e 36% e taxas de cura completa que variam entre 6% e 9% (Gupta et al., 2017). A utilização do verniz de maior permeabilidade resulta em taxas de cura completa de cerca de 12,7% (Gupta et al., 2013).

V. NOVOS FÁRMACOS

A necessidade de novas terapêuticas alternativas surge com base nas potenciais interações farmacológicas e efeitos adversos dos fármacos orais, assim como na baixa eficácia e longa duração de tratamento dos fármacos tópicos (Lipner & Scher, 2015).

A maioria das terapêuticas disponíveis não abrange os diferentes grupos de alto risco para onicomicose e a preferência de alguns doentes pelos fármacos tópicos restringe-se a um número reduzido de opções. A procura dos doentes pela terapêutica tópica evita a coadministração oral e a prática regular de monitorização sanguínea na presença de comorbilidades hepática, renal ou hematológica. No entanto, muitos dos doentes não conseguem ver resultados rápidos e ficam desmotivados com a aplicação repetitiva (Gupta & Simpson, 2016; Lipner & Scher, 2015).

De forma a contornar os riscos observados com a terapêutica oral e as lacunas observadas com a terapêutica tópica, foram desenvolvidos dois novos fármacos. A aprovação⁴ do efinaconazol e do tavaborol foi concedida pela entidade norte-americana 'Food and Drug Administration' no ano 2014, com indicação para a OSDL ligeira a moderada do pé (Jinna & Finch, 2015; Lipner & Scher, 2015).

O método de libertação, as características intrínsecas à molécula do fármaco e a afinidade para a queratina são três fatores importantes na concepção de uma formulação eficaz (Gupta & Simpson, 2016; Jinna & Finch, 2015; Sugiura et al., 2014).

O aperfeiçoamento das soluções tópicas, tipicamente aplicadas na face dorsal e ventral da lâmina ungueal, permitiu aceder a novas vias de administração local. Para além da libertação transungueal, os novos antifúngicos formulados como soluções em vez de vernizes, podem também utilizar a via subungueal para alcançar o local de infeção. As soluções podem ser aplicadas no estrato córneo da pele circundante e hiponíquio, onde o fármaco por capilaridade alcança os canais de ar formados pelo descolamento da lâmina ungueal (Gupta et al., 2017). A permeação de ambos os fármacos não é impedida pela utilização de vernizes cosméticos (Gupta & Simpson, 2016).

O efinaconazol e o tavaborol demonstram uma elevada margem de segurança para o tratamento tópico da onicomicose, perfil de eficácia superior e maior adequação da terapêutica a diferentes tipos de doentes.

⁴ Para o tratamento da onicomicose do pé por *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton interdigitale*.

5.1. Efinaconazol

O efinaconazol foi o primeiro triazol aprovado para a terapêutica tópica da onicomicose. O seu mecanismo de ação resulta na depleção de ergosterol através da inibição da lanosterol 14 α -desmetilase do citocromo P450 fúngico, podendo também ser observadas alterações degenerativas secundárias a este mecanismo. O aumento da concentração de fármaco é proporcional às alterações observadas na morfologia da célula fúngica (Lipner & Scher, 2015).

O efinaconazol, disponível na concentração de 10%, consiste numa solução⁵ tópica de uso único diário (Gupta & Simpson, 2015). A terapêutica é realizada durante 48 semanas, com aplicação da solução, na ausência de limagem prévia, na face superior e inferior da unha afetada, nas pregas ungueais e hiponíquio (Lipner & Scher, 2015).

A solução é formulada com baixa tensão superficial que facilita o seu espalhamento e reduz a quantidade de fármaco utilizada. São necessárias duas gotas para a unha do primeiro dedo do pé e apenas uma gota para as restantes unhas afetadas, reduzindo o custo de tratamento e aumentando a facilidade de utilização por doentes idosos (Lipner & Scher, 2015).

As baixas concentrações plasmáticas do fármaco indicam que a absorção sistémica é mínima, não se antecipando relevante risco de interações farmacológicas e efeitos adversos sistémicos. Apesar de ser um inibidor potente de várias isoformas do citocromo P450, a elevada afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, 95,8% a 96,5%, sugere igualmente menor risco de interações farmacológicas *in vivo* (Lipner & Scher, 2015).

Nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite são alguns dos efeitos adversos observados na fase III dos ensaios clínicos com o efinaconazol, considerados ligeiros e com resolução após termino do tratamento. Outros efeitos adversos observados incluem cefaleias e eczema, sendo este último responsável pelo abandono de alguns doentes no ensaio clínico (Gupta & Simpson, 2015; Lipner & Scher, 2015).

Não foi observada diferença na eficácia do efinaconazol em doentes diabéticos e não diabéticos, o que sugere eficácia no tratamento da onicomicose, pelo menos neste grupo de doentes, mais difícil de tratar. A eficácia da solução de efinaconazol aumenta também no tratamento da onicomicose em doentes com *tinea pedis* coexistente, quando esta é tratada concomitantemente (Lipner & Scher, 2015).

A presença do grupo metileno-piperidina na molécula pode ser responsável pela baixa afinidade do efinaconazol para a queratina, o que contribui para a sua rápida

⁵ Contém 100 mg de efinaconazol por grama e excipientes como álcool, ácido cítrico anidro, hidroxitolueno butilado, C12-15 alquil-lactato, ciclometicona, adipato de di-isopropilo, edetato dissódico e água purificada (Lipner & Scher, 2015).

permeação e aumento da concentração na unha desde o primeiro dia de aplicação. Em comparação com os fármacos clássicos tópicos, a fração livre de efinaconazol na presença de queratina é 6 vezes superior, levando a um aumento da atividade fungicida (Sugiura et al., 2014).

A terapêutica com efinaconazol resulta em taxas de cura micológica que variam entre 53% e 55% e taxas de cura completa que variam entre 15% e 18% (Gupta et al., 2017).

5.2. Tavaborol

O tavaborol é a primeira molécula de uma nova classe de fármacos, que contém boro, denominada oxaborol (Jinna & Finch, 2015).

O tavaborol inibe a enzima responsável pela síntese do RNA de transferência do aminoácido leucina, afetando a síntese de proteínas fúngicas (Elewski & Tosti, 2014). A presença do boro na molécula aumenta grandemente a afinidade do tavaborol para esta enzima no fungo em comparação com a versão humana (Jinna & Finch, 2015). Com a introdução do tavaborol, a diversificação dos alvos moleculares poderá levar a uma diminuição da resistência a fármacos que atuam nos alvos mais comuns, como a 14 α -desmetilase, quando o microrganismo é exposto a baixas doses de fármaco (Gupta & Simpson, 2015).

O tavaborol, disponível na concentração de 5%, consiste numa solução⁶ tópica de uso único diário. A terapêutica é realizada durante 48 semanas, com aplicação da solução, na ausência de limagem prévia, na face superior e inferior da unha afetada, nas pregas ungueais e hiponíquio (Gupta & Daigle, 2014; Gupta & Simpson, 2016). O fármaco pode ser detectado na lâmina ungueal até 3 meses após descontinuação da terapêutica (Gupta & Simpson, 2016).

O baixo peso molecular do tavaborol, aproximadamente metade da maioria dos antifúngicos incluindo o efinaconazol, aumenta a capacidade de permeação na lâmina ungueal, sendo esta superior à dos fármacos clássicos tópicos (Jinna & Finch, 2015).

Apenas uma pequena fração de fármaco é absorvida a nível sistêmico e não acumula no plasma após aplicação repetida. Esta concentração não é suficiente para inibir as isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 do citocromo P450

⁶ Contém 50 mg de tavaborol por grama e excipientes como etanol, propilenoglicol e edetato dissódico de cálcio (Elewski & Tosti, 2014).

hepático humano, não se antecipando relevante risco de interações farmacológicas e efeitos adversos sistêmicos (Jinna & Finch, 2015).

Durante a fase III dos ensaios clínicos, os efeitos adversos mais frequentemente observados no local de aplicação foram exfoliação, eritema e dermatite, sendo considerados ligeiros a moderados e reversíveis (Gupta & Daigle, 2014).

A terapêutica com tavaborol resulta em taxas de cura micológica que variam entre 31% e 36% e taxas de cura completa que variam entre 7% e 9% (Gupta et al., 2017).

5.3. Perspetivas Futuras

A introdução de poucas terapêuticas farmacológicas nos últimos anos com indicação para a onicomicose, faz com que a investigação da terapêutica combinada seja igualmente relevante.

A terapêutica tópica pode ser suplementada com fármacos orais nos doentes com infeções extensas ou fatores de mau prognóstico (Rosen et al., 2015). O uso combinado dos fármacos amplia a resposta micológica ao tratamento e potencialmente abrevia a duração global da terapêutica (Baran & Dawber, 2012). A maior capacidade de permeação dos antifúngicos à base de soluções torna-os mais atrativos como medida profilática (Gupta et al., 2017).

O desenvolvimento de terapêuticas com recurso a dispositivos médicos permite diversificar as opções de tratamento atuais. A terapêutica fotodinâmica e a laser não dependem da adesão dos doentes para alcançar o resultado desejado uma vez que são procedimentos conduzidos no âmbito do exercício clínico (Gupta & Simpson, 2015).

A terapêutica a laser é um tratamento não-farmacológico e aprovado pela FDA para restaurar temporariamente a aparência normal da unha. Os modelos de curto-pulso – lasers com cristal de alumínio-ítrio-neodímio de 1064 nanómetros – constituem a maior classe de lasers aprovada, com durações de pulso no intervalo de microssegundos (Gupta & Simpson, 2015; Rigopoulos et al., 2018). A absorção seletiva da energia luminosa, por um cromóforo presente no fungo e não nos tecidos circundantes, resulta em ‘stress’ térmico por calor que origina descontinuidades na membrana citoplasmática das células fúngicas (Gupta et al., 2013; Zalacain et al., 2018). A utilização do laser pode ainda auxiliar a permeação ungueal de fármacos tópicos, aumentando a concentração do fármaco que atinge o local de infeção através da redução da espessura da lâmina ungueal afetada (Rigopoulos et al., 2018).

A terapêutica fotodinâmica, ainda não aprovada, consiste numa nova opção terapêutica com diferentes substâncias em desenvolvimento, nomeadamente o ácido 5-

aminolevulínico e o azul de metileno (Rigopoulos et al., 2018). A terapêutica fotodinâmica envolve o pré-tratamento da infecção com estas substâncias fotossensíveis que são aplicadas topicamente na unha afetada e captadas preferencialmente pelas células fúngicas (Gupta & Simpson, 2015; Gupta et al., 2017). A irradiação com luz de comprimento de onda específico ativa estas substâncias que, por sua vez, originam espécies reativas de oxigênio que danificam as estruturas celulares fúngicas levando à sua lise (Gupta & Simpson, 2015).

A terapêutica fotodinâmica ou a laser poderá constituir o tratamento primário ideal, na prevenção da recorrência da onicomicose, em combinação com os fármacos tópicos (Gupta & Simpson, 2015).

CONCLUSÃO

Esta monografia teve como intuito demonstrar que a onicomicose apresenta desafios únicos devido à localização da infecção e ao tipo de tecido que necessita de ser tratado.

Além da descrição da anatomia e fisiologia do aparelho ungueal, para maior compreensão deste anexo cutâneo que torna o tratamento desafiante, foram enumerados os vários fatores de risco externos que aumentam a probabilidade de infecção.

Foram ainda caracterizados fatores intrínsecos à estrutura do aparelho ungueal, ao subtipo clínico de onicomicose e nível de gravidade da infecção que explicam o insucesso da terapêutica farmacológica, quer em monoterapia tópica ou sistêmica, quer combinada. Na escolha de um tratamento ideal, destacou-se a baixa permeabilidade da lâmina ungueal como principal desvantagem associada à terapêutica tópica clássica. Apesar de maior eficácia, os antifúngicos orais estão associados a potenciais efeitos adversos e interações farmacológicas com os fármacos concomitantes, que limitam o seu uso em muitos doentes.

Uma vez que os desafios persistem, foram adicionados novos fármacos ao conjunto de terapêuticas atual e a investigação de novas terapêuticas continua.

A atenção renovada para possíveis vias de administração tópica aumenta a eficácia das novas e de futuras formulações através do acesso imediato à lâmina, leito e matriz ungueal, enquanto se mantêm concentrações plasmáticas baixas e seguras.

A emergência de novos antifúngicos tópicos com maior permeação ungueal e eficácia, contribui para a adesão dos doentes à terapêutica e redução dos custos de tratamento. As novas moléculas são desenvolvimentos importantes para o tratamento presente e futuro da onicomicose, não só porque ambas oferecem a possibilidade de novas combinações terapêuticas, mas porque uma delas, pertencente a uma nova classe de fármacos, diminui a oportunidade de resistência ao tratamento.

Em suma, a generalidade dos tratamentos resulta em taxas de cura micológica e completa que permanecem tão longe quanto desejáveis, havendo necessidade de novos avanços terapêuticos num futuro breve.

BIBLIOGRAFIA

- Akhtar, N., Sharma, H., & Pathak, K. (2016). Onychomycosis: Potential of Nail Lacquers in Transungual Delivery of Antifungals. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1387936>
- Ameen, M., Lear, J. T., Madan, V., Mohd Mustapa, M. F., & Richardson, M. (2014). British association of dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *British Journal of Dermatology*, 171(5), 937–958. <https://doi.org/10.1111/bjd.13358>
- Baraldi, A., Jones, S. A., Guesné, S., Traynor, M. J., McAuley, W. J., Brown, M. B., & Murdan, S. (2015). Human Nail Plate Modifications Induced by Onychomycosis: Implications for Topical Therapy. *Pharmaceutical Research*, 32(5), 1626–1633. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1562-5>
- Baran, R., & Dawber, R. (2012). *Diseases of the Nails and Their Management*. (R. Baran, D. A. R. de Berker, M. Holzberg, & L. Thomas, Eds.), *Plastic & Reconstructive Surgery* (Fourth Edi). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1097/00006534-199804040-00041>
- Elewski, B. E., & Tosti, A. (2014). Tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*, 15, 1439–1448. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.921158>
- Ghannoum, M., & Isham, N. (2014). Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? *PLoS Pathogens*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004105>
- Gupta, A. K., & Daigle, D. (2014). Potential role of tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Future Microbiology*, 9(11), 1243–1250. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.76>
- Gupta, A. K., Paquet, M., & Simpson, F. C. (2013). Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.011>
- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2013). Diagnosing onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 540–543. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.009>
- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2015). New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(2), 227–236.

<https://doi.org/10.1517/14656566.2015.993380>

- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2016). Routes of drug delivery into the nail apparatus: Implications for the efficacy of topical nail solutions in onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*, 27(1), 2–4. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1034081>
- Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21(6), 525–539. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
- Jinna, S., & Finch, J. (2015). Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 6185–6190. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81944>
- Kaur, R., Kashyap, B., & Bhalla, P. (2008). Onychomycosis- epidemiology, diagnosis and management. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(2), 108–116. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.40522>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2015). Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. *Infection and Drug Resistance*, 8, 163–172. <https://doi.org/10.2147/IDR.S69596>
- Piraccini, B., & Alessandrini, A. (2015). Onychomycosis: A Review. *Journal of Fungi*, 1(1), 30–43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>
- Richert, B., & Baran, R. (2009). *L'ONGLE: de la clinique au traitement*. (MED'COM, Ed.) (2ème édit). Paris.
- Rigopoulos, D., Elewski, B., & Richert, B. (2018). *Onychomycosis: diagnosis and effective management*. (D. Rigopoulos, B. Elewski, & B. Richert, Eds.) (First Edit). Wiley-Blackwell.
- Rosen, T., Friedlander, S. F., Kircik, L., Zirwas, M. J., Gold, L. S., Bhatia, N., & Gupta, A. K. (2015). Onychomycosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment in a Changing Landscape. *Journal of Drugs in Dermatology*, 14(3), 223–228.
- Sugiura, K., Sugimoto, N., Hosaka, S., Katafuchi-Nagashima, M., Arakawa, Y., Tatsumi, Y., ... Pillai, R. (2014). The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 3837–3842. <https://doi.org/10.1128/AAC.00111-14>

- Tabara, K., Szewczyk, A. E., Bienias, W., Wojciechowska, A., Pastuszka, M., Oszukowska, M., & Kaszuba, A. (2015). Amorolfine vs. ciclopirox - Lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, 32(1), 40–45.
<https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40968>
- Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2012). Section 11 - Hair, nails and mucous membranes. In *Dermatology Vol. 1* (Third Edit, pp. 1129–1147). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7234-3571-6.00071-3>
- Westerberg, D. P., & Voyack, M. J. (2013). Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 88(11), 762–770.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532>
- Zalacain, A., Merlos, A., Planell, E., Cantadori, E. G., Vinuesa, T., & Viñas, M. (2018). Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *Lasers in Medical Science*, 33(4), 927–933. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2198-6>