

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**OCORRÊNCIA DE ONICOMICOSE EM PACIENTES PSORIÁSICOS COM
ALTERAÇÕES UNGUEAIS**

NÚBIA CARVALHO PENA DE OLIVEIRA PRAEIRO ALVES

**UBERLÂNDIA
2019**

NÚBIA CARVALHO PENA DE OLIVEIRA PRAEIRO ALVES

**OCORRÊNCIA DE ONICOMICOSE EM PACIENTES PSORIÁSICOS COM
ALTERAÇÕES UNGUEAIS**

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.**

**Área de concentração: Ciências da
Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos
Santos Pedroso**

**UBERLÂNDIA
2019**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A474
2019 Alves, Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro, 1985-
OCORRÊNCIA DE ONICOMICOSE EM PACIENTES PSORIÁSICOS
COM ALTERAÇÕES UNGUEAIS [recurso eletrônico] / Núbia Carvalho
Pena de Oliveira Praeiro Alves. - 2019.

Orientador: Reginaldo dos Santos Pedroso.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2373>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Pedroso, Reginaldo dos Santos, 1972-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - copme@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

| | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------|--------|-----------------------|--------|
| Programa de Pós-Graduação em: | Ciências da Saúde | | | | |
| Defesa de: | Dissertação de Mestrado Profissional Nº 010/PPCSA | | | | |
| Data: | 30.08.2019 | Hora de início: | 09:00h | Hora de encerramento: | 12:00h |
| Matrícula do Discente: | 11712PSC012 | | | | |
| Nome do Discente: | Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro Alves | | | | |
| Título do Trabalho: | Ocorrência de onicomicose em pacientes psoriásicos com alterações ungueais. | | | | |
| Área de concentração: | Ciências da Saúde | | | | |
| Linha de pesquisa: | 1: Epidemiologia da ocorrência de doenças e agravos à saúde | | | | |
| Projeto de Pesquisa de vinculação: | Fungos agentes de micoses humanas: ocorrência, fatores de virulência, sensibilidade aos antifúngicos e caracterização molecular. | | | | |

Reuniu-se no anfiteatro do bloco 2H, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Alceu Luiz Camargo Villela Berbert, Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU) e Reginaldo dos Santos Pedrosa (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Reginaldo dos Santos Pedrosa, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Reginaldo dos Santos Pedrosa, Professor(a) do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico**, em 30/08/2019, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alceu Luiz Camargo Villela Berbert, Usuário Externo**, em 30/08/2019, às 10:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denise von Dolinger de Brito Röder, Usuário Externo**, em 30/08/2019, às 10:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1509905** e o código CRC **0003256F**.

DEDICATÓRIA

*A meus pais e meu marido por toda a dedicação
e apoio à minha formação profissional.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso pela orientação e paciência durante a execução do projeto.

Ao Dr. José Joaquim Rodrigues e ao Dr. Roberto Ranza por sempre estarem dispostos a me auxiliar, tirar dúvidas e por permitirem que a pesquisa transcorresse durante os atendimentos médicos.

Aos técnicos de laboratório Tomaz de Aquino Moreira e Lucivânia Duarte Silva Malvino por me auxiliarem nas coletas e por todo trabalho árduo na análise das amostras.

Às colegas de residência médica Laís Domingues da Costa, Tamine Kehdi e Maria Paula Migliorini Felisbino por sempre estarem prontas a me ajudar e por encaminharem pacientes que correspondiam ao perfil da pesquisa.

À Universidade Federal de Uberlândia por permitir a condução do trabalho dentro da instituição.

A todos que participaram e contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

*“Só se pode alcançar um grande
êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”*

Friedrich Nietzsche

RESUMO

A relação onicomicose e psoríase é inconclusiva na literatura, com grande variação na sua frequência, de acordo com diferentes estudos. O objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de onicomicose em pacientes com alterações ungueais que tenham diagnóstico de psoríase e/ou artrite psoriásica atendidos nos serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia. O estudo avaliou 38 pacientes portadores de psoríase e/ou artrite psoriásica com alterações ungueais compatíveis clinicamente com onicomicose (onicólise e hiperqueratose subungueal). Durante a entrevista foram questionados sobre informações gerais, história prévia da doença psoriásica e tratamentos instituídos, comorbidades e foi realizado o exame clínico das unhas. Em seguida, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas para coleta de *clippings* ungueais para exame micológico direto, cultura para fungos e análise anatomopatológica. Obteve-se 22 pacientes positivos para onicomicose (57,89%). Desses, 17 tinham análise micológica direta positiva (44,8%), 12 foram positivos pelo anatomopatológico (31,6%) e 16 culturas confirmatórias (42,1%). Daqueles que foram possível o isolamento em cultura (n=16), nove eram dermatófitos (56,25%), sendo que desses, oito eram *Trichophyton rubrum* e um *T. tonsurans*; leveduras foram isoladas em sete pacientes (43,75%), sendo quatro (25%) *Candida parapsilosis* e três (18,75%) *Candida albicans*; não houve isolamento de fungos filamentosos não dermatófitos. Em relação ao tratamento recebido para a doença psoriásica, apenas seis pacientes (15,78%) não estavam em uso de imunossupressores, os demais utilizavam metotrexato, etanercepte, adalimumabe, infliximabe, secuquinumabe ou golimumabe, alguns em monoterapia ou em associação. Aqueles em uso de metotrexato isoladamente tiveram taxa de positividade para onicomicose de 92,8% (n=13). Também foram identificadas taxas aumentadas de onicomicose nos que estavam em uso dos imunobiológicos adalimumabe e infliximabe isoladamente. Há indícios de que a doença psoriásica possa ser um fator de risco para o surgimento de infecção fúngica nas unhas e o presente estudo reforça essa hipótese. Dentre os motivos para esse aumento destacam-se o uso de imunossupressores como o metotrexato, que poderiam facilitar a invasão fúngica por redução das defesas do organismo. Novos estudos são

necessários, com maior número de pacientes, prospectivos e com grupo controle, para maiores esclarecimentos sobre esse assunto.

Palavras-chave: Onicomicose. Psoríase. Artrite psoriásica. Dermatófitos. Leveduras.

ABSTRACT

The relationship between onychomycosis and psoriasis is inconclusive in the literature, with great variation in its frequency, according to different studies. The aim of this study was to evaluate the occurrence of onychomycosis in patients with nail abnormalities diagnosed with psoriasis and / or psoriatic arthritis treated at the Dermatology and Rheumatology Department of the Hospital de Clínicas de Uberlândia. The study evaluated 38 patients with psoriasis and / or psoriatic arthritis with nail alterations clinically compatible with onychomycosis (onycholysis and subungual hyperkeratosis). General information, previous history of psoriatic disease and previous treatments, and comorbidities were collected through an interview. Clinical evaluation of the nails was performed. Afterwards, the patients were referred to the laboratory for collection of the nail clippings for direct mycological examination, culture for fungi and anatomopathological analysis. Twenty-two patients were positive for onychomycosis (57.89%). Of these, 17 had direct positive mycological analysis (44.8%), 12 were positive by anatomopathological analysis (31.6%) and 16 confirmatory cultures (42.1%). Of those that were isolated in culture (n = 16), nine were dermatophytes (56.25%), of which, eight were *Trichophyton rubrum* and one *T. tonsurans*; yeasts were isolated in seven patients (43.75%), four (25%) *Candida parapsilosis* and three (18.75%) *Candida albicans*; there was no isolation of non-dermatophyte filamentous fungi. Only six patients (15.78%) were not taking immunosuppressants, the others were methotrexate, etanercept, adalimumab, infliximab, sequimumab or golimumab, some in monotherapy or in combination. Those on methotrexate alone had a positive rate for onychomycosis of 92.8% (n = 13). Increased rates of onychomycosis were also identified in those who were using the immunobiological adalimumab and infliximab alone. There are indications that psoriatic disease may be a risk factor for the development of fungal nail infections and the present study reinforces this hypothesis. Among the reasons for this increase is the use of immunosuppressants such as methotrexate, which could facilitate fungal invasion by reducing the body's defenses. New studies are needed, with more patients, prospective and with a control group, for further information on this subject.

Keywords: Onychomycosis. Psoriasis. Psoriatic arthritis. Dermatophytes. Yeasts.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Aparelho ungueal normal..... | 15 |
| Figura 2 – Parte proximal do aparelho ungueal..... | 16 |
| Figura 3 – Onicomicose subungueal distal..... | 17 |
| Figura 4 – Onicomicose superficial branca..... | 18 |
| Figura 5 – Onicomicose subungueal proximal..... | 18 |
| Figura 6 – Onicomicose endonix..... | 19 |
| Figura 7 - Hifas septadas regulares na porção inferior da lâmina ungueal e hiperqueratose subungueal..... | 21 |
| Figura 8 – Onicomicose branca superficial..... | 22 |
| Figura 9 – <i>Pittings</i> (A) e manchas de óleo ungueais (B), hiperqueratose subungueal em paciente com artrite psoriásica (C e D)..... | 24 |
| Figura 10 – Psoríase ungueal..... | 25 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Table 1 – Characteristics of the studied psoriatic patients | 45 |
| TABLE 2 – Frequency of onychomycosis and laboratory results of nail analysis of psoriatic patients | 46 |
| TABLE 3 – Fungi isolated in nail culture of individuals with psoriatic disease | 46 |
| TABLE 4 – Drugs used to treat patients with psoriatic disease with and without onychomycosis | 47 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 14 |
| 2.1 APARELHO UNGUEAL..... | 14 |
| 2.2 ONICOMICOSE..... | 16 |
| 2.3 PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA..... | 23 |
| 2.4 DOENÇA PSORIÁSICA E ONICOMICOSE | 28 |
| 3 OBJETIVO..... | 30 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 30 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 30 |
| 4 ARTIGO..... | 31 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 48 |
| REFERÊNCIAS..... | 49 |
| APÊNDICE | 54 |
| APÊNDICE A - Ficha de Avaliação..... | 54 |
| ANEXOS | 56 |
| ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 56 |
| ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa | 58 |

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada no formato alternativo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, o qual permite que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico. Ainda, a formatação e a estruturação do texto foram feitas de acordo com as recomendações do Programa de Pós-Graduação e a Normalização de Trabalhos Acadêmicos, disponíveis em www.bibliotecas.ufu.br/treinamentos (acesso em 06/07/2019).

Está organizada, portanto, nas seguintes seções: (1) Introdução; (2) Fundamentação teórica, que aborda o referencial teórico que norteou as hipóteses do presente trabalho; (3) Objetivos, em que são expostos os propósitos do estudo; (4) Manuscrito, com os resultados da pesquisa; (5) Considerações finais, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo.

1 INTRODUÇÃO

Onicomicose é infecção das unhas que pode ser causada por fungos dermatófitos, fungos filamentosos não dermatófitos e leveduras (LIPNER; SCHER, 2019; ZAITZ et al., 2010). Os principais sinais clínicos incluem despigmentações, hiperqueratose e onicólise (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). É a doença ungueal mais frequente na prática clínica, sendo acompanhada de sinais e sintomas tais quais dor local, parestesias, dificuldades nas atividades diárias e nas interações sociais (LIPNER; SCHER, 2019). A prevalência mundial é de cerca de 5,5%, com taxas aumentando com a idade (LIPNER; SCHER, 2019; BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Cerca de 60-70% das infecções são causadas por fungos dermatófitos com destaque para *Trichophyton rubrum* (>50%) e *T. mentagrophytes* (cerca de 20%), e outros 30-40% por fungos filamentosos não dermatófitos e leveduras (LIPNER; SCHER, 2019).

As unhas saudáveis são constituídas por uma barreira natural que previne o desenvolvimento de infecções fúngicas. Entretanto, essa barreira pode ser afetada pelo envelhecimento, traumas ungueais repetidos, doença arterial periférica e pelo curso de várias outras doenças (TSENTEMEIDOU et al., 2017; ZISOVA et al., 2011).

A psoríase é uma das doenças mais comuns que causa anormalidades ungueais, e pode ser difícil diferenciá-las daquelas causadas pela onicomicose, sendo esse o principal diagnóstico diferencial (TSENTEMEIDOU et al., 2017; ZISOVA et al., 2011). Os pacientes psoriásicos podem ter envolvimento das unhas em 50 a 80% dos casos, podendo chegar a 85% naqueles com doença articular. O grau de envolvimento ungueal depende da localização do processo inflamatório, da intensidade e do tempo de evolução, podendo manifestar-se com *pittings*, hiperqueratose e onicólise (TSENTEMEIDOU et al., 2017; BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015).

A relação onicomicose e psoríase é inconclusiva, como se observa na literatura, com grande variação na sua frequência, de acordo com diferentes estudos. Há estudos que apontam para o não aumento da frequência de onicomicose em psoriásicos pelo alto *turnover* ungueal ocasionado pela psoríase, e outros que mostram grande elevação da ocorrência dessa infecção fúngica causada principalmente por alterações no hiponíquio (RIGAPOULOS et al., 2017; ANDRÉ et al., 2013; GALLO et al., 2019; ROMASZKIEWICZ et al., 2018; GUPTA et al., 1997).

Devido à apresentação clínica semelhante da onicomicose e psoríase em unhas, a infecção fúngica pode ser subestimada e, portanto, o tratamento exclusivo da distrofia ungueal voltado apenas para a doença autoimune representa uma terapia insuficiente (GALLO et al., 2019).

Este estudo justifica-se pela necessidade de levantamento de dados sobre onicomicose e psoríase, verificar o panorama local e a literatura sobre a ocorrência de onicomicose e os principais fungos que acometem as unhas de pacientes atendidos em serviço público de referência em uma região central do Brasil. Desse modo, a pesquisa poderá contribuir com o manejo adequado e direcionado para a doença, além de contribuir para a melhor qualidade de vida do paciente e melhora da autoestima.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 APARELHO UNGUEAL

As unhas são estruturas queratinizadas que tem por função proteger as falanges dos dedos, aumentar a destreza, facilitar o ato de coçar, além dos propósitos estéticos (BASWAN *et al.*, 2017). Elas formam-se por volta da oitava semana de gestação e apresentam um crescimento médio de três milímetros por mês. A velocidade de crescimento pode variar com a imobilização do membro, desnutrição, terapias medicamentosas, pacientes imunocomprometidos ou que estejam sofrendo de doenças agudas (BASWAN *et al.*, 2017). O aparelho ungueal situa-se na extremidade distal do dorso dos dígitos e é formado pelas seguintes estruturas epiteliais: prega ungueal proximal, matriz, leito, hiponíquio e lâmina ungueal, que é uma estrutura córnea (BASWAN *et al.*, 2017; BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO, CRIADO, 2014) (Figura 1).

- Matriz ungueal: porção geradora;
- Lâmina ungueal: produto da queratinização da matriz;
- Leito ungueal e falange óssea representando a porção de suporte;
- Pregas ungueais;
- Eponíquio ou cutícula visível, derivada da prega ungueal proximal e hiponíquio, derivado do epitélio do leito ungueal;

O suprimento sanguíneo do leito e da matriz é realizado pelas artérias digitais e a inervação se faz através dos nervos digitais (MAGALHÃES; SUCCI; SOUSA, 2003).

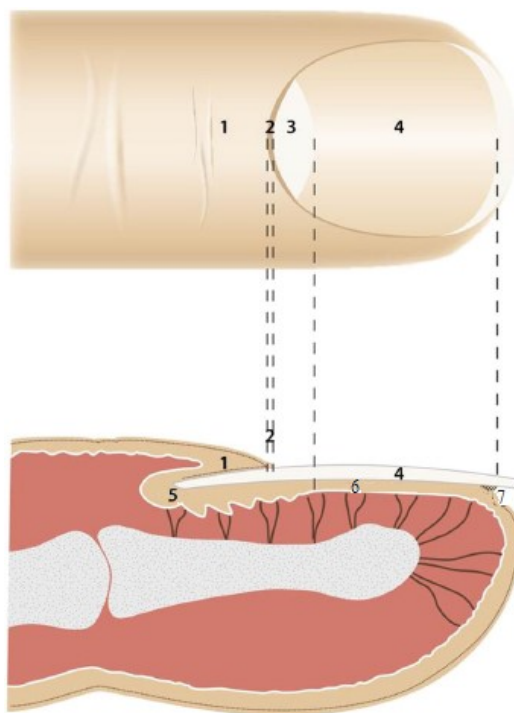


Figura 1 - Aparelho ungueal normal: 1- prega ungueal proximal; 2- cutícula; 3- lúnula; 4- lâmina ungueal; 5- matriz ungueal; 6- leito ungueal; 7- hiponíquio (adaptado de ANDRÉ et al., 2013).

A avaliação histológica do aparelho ungueal normal mostra algumas características que o distingue da pele. No epitélio ungueal há ausência de unidades pilossebáceas. Na matriz encontra-se um epitélio com amplas cristas, ausência de camada granulosa e alta densidade de melanócitos mesmo acima da camada basal. A lâmina é composta por células cornificadas, sem núcleos, dispostas em lamelas, acidofílicas. O epitélio do leito ungueal é fino, com poucas camadas, também sem camada granulosa e queratinização abrupta. O estrato granuloso reaparece somente no hiponíquio. A derme é altamente vascularizada, contendo numerosas terminações nervosas, estruturas nervosas especializadas e corpos glômicos (GROVER; CHATURVEDI; REDDY, 2012) (Figura 2).

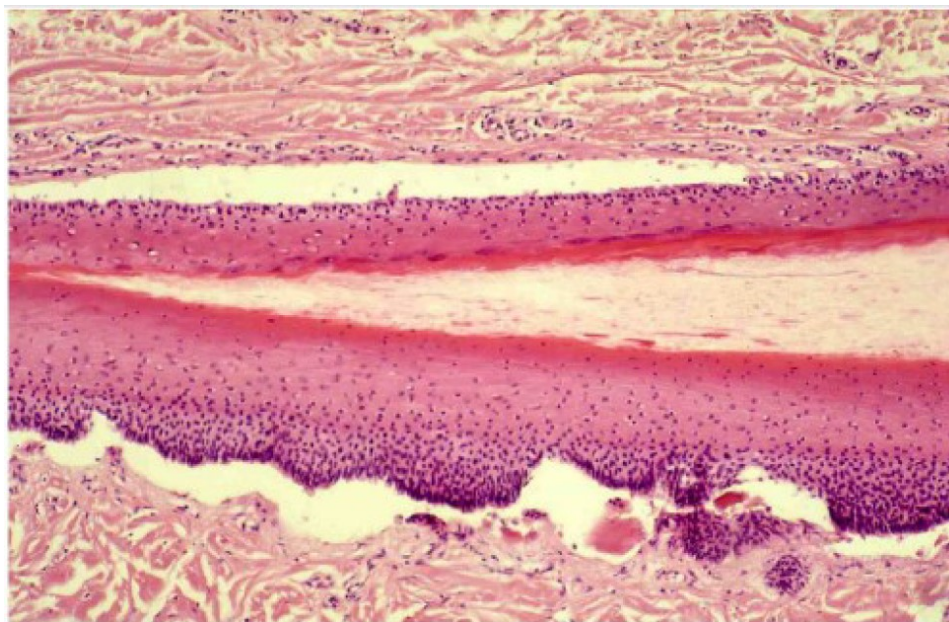


Figura 2 – Parte proximal do aparelho ungueal mostrando a prega ungueal proximal, matriz e lâmina ungueal sendo gerada (coloração H&E) (ANDRÉ et al., 2013).

2.2 ONICOMICOSE

O termo onicomicose vem do grego “onyx” que significa unha e “mycos” que significa micose (BASWAN et al., 2017). Abrange todas as infecções fúngicas de uma ou mais unhas incluindo as causadas por fungos dermatófitos, leveduras, principalmente do gênero *Candida*, e fungos filamentosos não dermatófitos hialinos ou demáceos (BASWAN et al., 2017; ZAITZ et al, 2010). A onicomicose corresponde a 50% de todas as doenças ungueais e 30% das micoses superficiais (BASWAN et al., 2017; VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONA-ARIAS, 2017). A sua prevalência mundial é de 5,5%, porém pode aumentar de acordo com o aumento da idade, sexo, clima, ocupação, atividade física e presença de comorbidades (LIPNER; SCHER, 2019; BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014; GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017; VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONA-ARIAS, 2017). Em um estudo retrospectivo com 8.331 pacientes, realizado por Papini et al. (2015), a prevalência chegou a 20,7% em pacientes com mais de 60 anos. Em estudo de Gupta et al. (2015), a prevalência de onicomicose foi avaliada em pacientes imunodeprimidos como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantados renais e dialíticos. Os pacientes em diálise tiveram prevalência de onicomicose dermatofítica de 12%, já os HIV-positivos foi de 11% (GUPTA et al., 2015).

Aproximadamente 60-70% das infecções são causadas por fungos dermatófitos com destaque para *Trichophyton rubrum* (>50%) e *T. mentagrophytes* (20%), e outros 30-40% por fungos filamentosos não dermatófitos e leveduras (LIPNER; SCHER, 2019; BASWAN et al., 2017).

A literatura registra quatro formas clínicas principais de onicomicose: subungueal distal, branca superficial, subungueal proximal e endonix (BASWAN et al., 2017; BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

Na onicomicose do subtipo distal (Figura 3), forma clínica mais frequente, os fungos parasitam inicialmente a queratina do hiponíquio e do leito e com a evolução agridem também a porção ventral da lâmina. A fonte de infecção geralmente é a epiderme palmar ou plantar, onde o dermatófito reside sem levar a importantes manifestações clínicas. No início, a hiperqueratose subungueal ocorre na margem distal, sendo essa a expressão da reação inflamatória do leito à invasão fúngica. Com a cronicidade da infecção ocorre expansão para as porções distais da lâmina, que se eleva e descola, formando uma área de onicólise. Esse subtipo de onicomicose é mais comum nas unhas dos pés (BELDA JUNIOR.; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014). É causada principalmente pelos fungos *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* e *Epidermophyton floccosum* (BASWAN et al., 2017).



Figura 3 – Onicomicose subungueal distal (BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

A onicomicose branca superficial (Figura 4) acomete exclusivamente as unhas dos pés. Nesse caso, o fungo parasita desde o início e exclusivamente a porção mais superficial da lâmina ungueal, levando à área de placa esbranquiçada, irregular e friável (BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015). Ela é primariamente causada pelo

dermatófito *T. mentagrophytes* e mais raramente por outros fungos como *Acremonium* spp., *Aspergillus terreus* e *Fusarium oxysporum* (BASWAN et al., 2017).



Figura 4 – Onicomicose superficial branca (BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

Já na do subtipo proximal (Figura 5), os fungos invadem a matriz da unha através da cutícula e posteriormente a lâmina. Essa variante era incomum até a epidemia de AIDS, sendo frequente em imunodeprimidos (BASWAN et al., 2017; BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014). O principal agente etiológico é o dermatófito *T. rubrum* (BASWAN et al., 2017).



Figura 5 – Onicomicose subungueal proximal (BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

Por fim, a onicomicose endonix (Figura 6) é caracterizada pela invasão intensa da lâmina na ausência de acometimento do leito. As unhas apresentam-se

esbranquiçadas e opacas, sem friabilidade, hiperqueratose e onicólise (BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).



Figura 6 – Onicomicose endonix (SOUZA; SOUZA; BOTELHO, 2013).

Pode haver também a total distrofia das unhas causada pela infecção fúngica. Nesses casos todas as estruturas da unha estão comprometidas (BASWAN et al., 2017).

Para o diagnóstico laboratorial de onicomicose, e também realizar o diagnóstico diferencial com outras patologias, pode-se utilizar *clippings*, que são fragmentos cortados da parte distal da lâmina da unha. Eles surgiram da necessidade de obtenção de um resultado rápido, de baixo custo e indolor, para identificar alterações que possam expressar alguma patologia do aparelho ungueal (FILLUS NETO; TCHORNOBAY, 2009). Esse método é considerado de fácil execução, não traumático, e envolve risco mínimo de distrofia ungueal visto que não há coleta próxima à matriz da unha. Permite também a coleta de maior quantidade de material (GRAMMER-WEST *et al*, 1998).

Os métodos diagnósticos para identificação de fungos são a análise microscópica direta clareada em hidróxido de potássio (KOH) ou de sódio (NaOH), a cultura em ágar-Sabouraud-dextrose e/ou outro ágar seletivo para fungos, análise anatomopatológica, microscopia confocal, microscopia de contraste de fase, reação em cadeia da polimerase, dentre outras (VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONARIAS, 2017). Porém, como alguns desses métodos são dispendiosos e necessitam de equipamentos e materiais especializados que não estão rotineiramente

disponíveis, os mais comumente usados são o exame micológico direto, cultura e análise anatomopatológica (VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONA-ARIAS, 2017).

O exame micológico direto é de baixo custo e de simples execução, podendo ser realizado dentro do consultório (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). Nesse caso o agente clarificante (KOH ou NaOH) degrada a queratina, permitindo a visualização das estruturas fúngicas (VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONA-ARIAS, 2017). No entanto, apresenta baixa sensibilidade e não identifica a espécie do agente etiológico (ZANARDI et al., 2008). Em estudo de Wilsman-Theis et al. (2011) com amostra de 851 pacientes, a microscopia direta foi o teste menos sensível (48%) comparado com histologia (82%) e cultura (53%). Já em pesquisa de Bombace et al. (2016), 42,8% dos fungos não dermatófitos foram negativos na microscopia, mas positivos quando da realização de três ou mais culturas subsequentes. As altas taxas de falso-negativos podem ser resultado de diferenças na duração da doença, tratamentos prévios ou inabilidade do técnico que realiza a coleta e a análise das amostras (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). Apesar da possibilidade de resultados falso-negativos, o exame direto é um teste recomendado para o diagnóstico de onicomicose e deve ser realizado, pois do contrário, aproximadamente 53% das infecções fúngicas não seriam identificadas (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017; DAVIES, 1968).

A cultura é utilizada para isolamento e identificação do fungo possível agente da infecção; demora entre uma a três semanas visto que os dermatófitos têm crescimento lento (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). Os meios mais comumente usados são ágar-Sabouraud-dextrose com cloranfenicol (antibiótico) com ou sem cicloeximida, que tem ação seletiva para dermatófitos (VERRIER, 2016). Falso-negativos podem ocorrer em 35% dos casos por ausência de fungos viáveis na amostra, falhas na técnica de coleta, tratamentos antifúngicos prévios e aplicação de microbicidas antes da coleta (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). Falso-positivos podem acontecer por crescimento de contaminantes. Esse método tem acurácia que varia de 50 a 70% (WEINBERG et al., 2003).

Nos casos suspeitos de onicomicose, cujos exames micológicos forem negativos ou quando se deseje excluir psoríase, o exame histopatológico de fragmentos de lâmina ungueal é útil (WEINBERG et al., 2003; MAGALHÃES; SUCCI; SOUSA, 2003). Após coletado, o material é processado de acordo as técnicas histológicas, e corado pelo ácido periódico de *Schiff* (PAS) ou pela prata (ZAITZ et al, 2010; GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). A presença de hifas septadas e

uniformes invadindo a lâmina ungueal sugere infecção por dermatófitos; hifas com paredes mais espessas e tortuosas representam fungos não dermatófitos, e conídios na face ventral da lâmina, principalmente se acompanhados de brotamentos e pseudo-hifas, sugerem infecção por *Candida* spp. (BERTANHA; DI CHIACCHIO, 2016). No entanto, não é possível a identificação da espécie causadora da infecção, e mesmo a presença das características das estruturas fúngicas citadas podem não ser precisas, especialmente para os fungos filamentosos não dermatófitos, que variam muito conforme o gênero e espécie (ELEWSKI, 1996). A sensibilidade do exame histopatológico mostrou-se superior aos tradicionalmente realizados (exame direto e cultura) quando comparados individualmente, chegando a 85% (LAWRY et al., 2000).

A análise histológica da unha acometida por onicomicose subungueal distal permite identificar fragmentos de micélio localizados na queratina subungueal envolvendo a lâmina ungueal (Figura 7). Na onicomicose superficial branca encontram-se fragmentos de micélio usualmente restritos à porção superficial da lâmina da unha (Figura 8). No comprometimento total da unha pela micose, as hifas invadem toda a lâmina e a queratina subungueal (ANDRÉ et al., 2013).

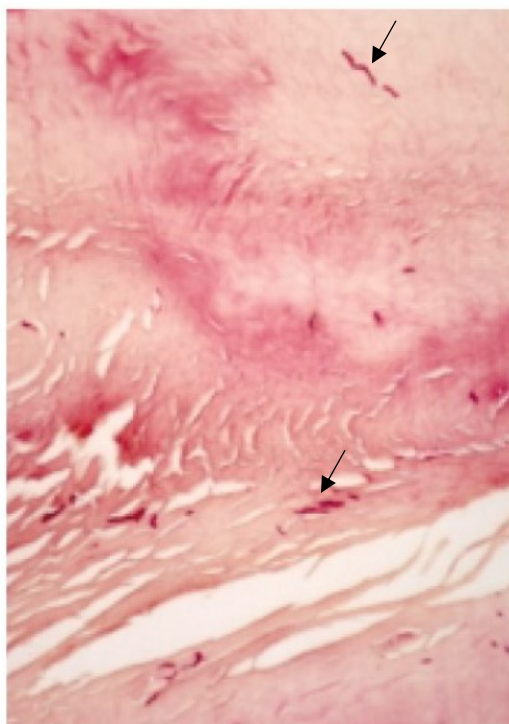


Figura 7 - Hifas septadas regulares na porção inferior da lâmina ungueal e hiperqueratose subungueal (coloração PAS) (adaptado de MAGALHÃES; SUCCI; SOUSA, 2003).

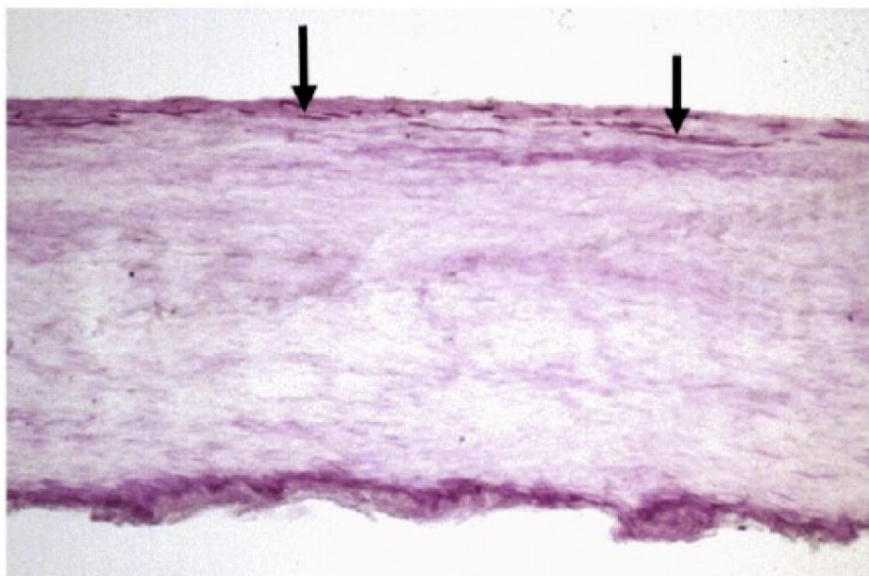


Figura 8 – Onicomicose branca superficial (coloração PAS). Hifas (setas) localizadas na região mais superficial da lâmina ungueal (ANDRÉ et al., 2013).

Apesar das vantagens técnicas de cada um dos testes utilizados tradicionalmente para a detecção dos agentes fúngicos, nenhum pode ser considerado como um teste padrão quando realizado isoladamente (VELASQUEZ-AGUDELO; CARDONA-ARIAS, 2017). Assim, a realização de vários testes associados é corriqueiramente aplicada (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). A análise micológica em conjunto com a cultura são as técnicas mais realizadas atualmente para o diagnóstico de onicomicose (ELEWSKI, 2013). Recomenda-se a repetição da cultura em casos que a microscopia foi positiva, porém, a cultura foi negativa. A associação da análise em KOH com o PAS também tem sido realizada para identificar hifas fúngicas em unhas suspeitas (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017).

O tratamento da onicomicose é indicado para evitar problemas na formação das unhas, infecção bacteriana secundária e destruição completa da lâmina, além de problemas psicológicos causados pelas alterações de sua aparência, dentre outros (GUPTA; VERSTEEG; SHEAR, 2017). A terapia sistêmica é amplamente utilizada e as principais drogas são terbinafina, itraconazol e fluconazol. Já a griseofulvina é raramente utilizada pela necessidade de longo período de uso, alto risco de efeitos adversos e taxas de cura menores que com outras medicações. Há também a possibilidade de tratamentos tópicos que apresentam a vantagem de menos efeitos colaterais e interações medicamentosas, porém eles têm dificuldade de penetração

na lâmina ungueal. A principal medicação utilizada é o ciclopirox 8% e mais recentemente efinaconazol 10% e tavaborole 5% (LIPNER; SCHER, 2019).

Após cura clínica, as recorrências podem alcançar 20% a 25% dos casos (PIRACCINI et al., 2010).

2.3 PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA

Psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente, imunologicamente mediada, associada a diferentes manifestações clínicas. Ela acomete igualmente ambos os sexos, podendo iniciar em qualquer faixa etária (MICHALEK; LORING; JOHN, 2016; BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Sua prevalência varia de 0,09% a 5,1% a depender do estudo (MICHALEK; LORING; JOHN, 2016). No Brasil não existem estudos sobre a sua prevalência, acreditando-se que 1% da população seja acometida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012). Essa dermatose tem curso variável e pode acarretar grande impacto na qualidade de vida dos afetados; as manifestações clínicas vão desde pequenas placas e descamação pelo corpo até quadros graves de eritrodermia esfoliativa (SCHONS et al., 2013).

A artrite psoriásica, por sua vez, é uma forma de artrite com fator reumatoide negativo, que acomete poucas articulações, geralmente mãos e pés, de forma assimétrica, encontrada em 30% dos pacientes com psoríase (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017). Enquadra-se atualmente no espectro das espondiloartropatias soronegativas (COATES; HELLIWELL, 2017). Há diferentes formas de manifestação que variam desde entesites e dactilites até formas graves, mutilantes e com comprometimento axial (COATES; HELLIWELL, 2017). Ela afeta igualmente mulheres e homens, com uma incidência aproximada de 6 por 100.000/ano e uma prevalência de 1 a 2/1.000 na população em geral (GLADMAN, 2002; MADLAND *et al.*, 2005). As manifestações clínicas costumam aparecer após cinco a 12 anos do início da psoríase (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017). Embora a evolução clínica seja variável muitos pacientes podem ter doença articular progressiva e redução grave da qualidade de vida (TINTLE; GOTTLIEB, 2015).

Os pacientes psoriásicos podem ter envolvimento das unhas em 80-90% dos casos em algum momento, especialmente naqueles com doença articular (VENTURA et al., 2017; SCHONS et al., 2013). A psoríase ungueal está frequentemente

relacionada a uma duração prolongada da psoríase, à gravidade do envolvimento da pele e das articulações, além de ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de artrite psoriásica (VENTURA et al., 2017). O grau de envolvimento das unhas depende da localização do processo inflamatório, da intensidade e do tempo de evolução (BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015). A doença pode acometer o leito ungueal, lâmina, matriz e hiponíquio (PASCH, 2016). O aspecto mais frequente de acometimento são as depressões cupuliformes, também chamadas de *pittings* ungueais ou unhas em dedal (Figura 9), por acometer a prega ungueal proximal. Outras alterações frequentes são onicólise, hiperqueratose subungueal e “manchas de óleo” (Figura 9) que correspondem a alterações do leito ungueal. Por fim, há também o acometimento da matriz ungueal, com consequente traqueoníquia e onicodistrofia. (VENTURA et al., 2017; BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Para confirmação de que as alterações estão sendo causadas exclusivamente pelo quadro de psoríase é importante excluir onicomicose pelo exame micológico devido à semelhança de suas manifestações clínicas (GALLO et al., 2019; BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).



Figura 9 – *Pittings* (A) e manchas de óleo ungueais (B), hiperqueratose subungueal em paciente com artrite psoriásica (C e D) (BELDA JUNIOR, Di CHIACCHIO, CRIADO, 2014).

A gravidade do acometimento pode ser avaliada através do *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI). O NAPSI é um índice que divide cada unha em quatro quadrantes, cada um dos quais é avaliado para a presença de sinais de psoríase como

pitting, leuconíquia, manchas vermelhas na lúnula, descamação, manchas de óleo, onicólise, hiperqueratose e hemorragias com estilhaços. O NAPSI é útil durante ensaios clínicos para avaliar a resposta ao tratamento de pacientes com unhas psoriásicas (RICH; SCHER, 2003).

Apesar dos avanços nas últimas décadas, a causa da psoríase e artrite psoriásica permanece desconhecida. Sabe-se atualmente que ocorrem alterações imunológicas mediadas pela resposta Th1, Th17 e Th22, não sendo encontrada uma célula principal no seu desencadeamento, mas sim uma interação entre os diferentes tipos celulares que compõem o sistema imune. Há também importante influência de fatores genéticos, ambientais e infecciosos, sendo, portanto, consideradas doenças de etiologia multifatorial (BELDA JUNIOR; Di CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

O diagnóstico da psoríase é usualmente clínico e a análise anatomopatológica é raramente necessária (BOEHNCKE; SCHON, 2015). Quando a biópsia é realizada em unhas acometidas pela doença psoriásica identificam-se espongirose, paraqueratose e hiperqueratose com um infiltrado neutrofílico em epiderme e derme. O hiponíquio normalmente perde sua camada granulosa enquanto que a matriz e o leito desenvolvem essa camada (ANDRÉ et al., 2013) (Figura 10).

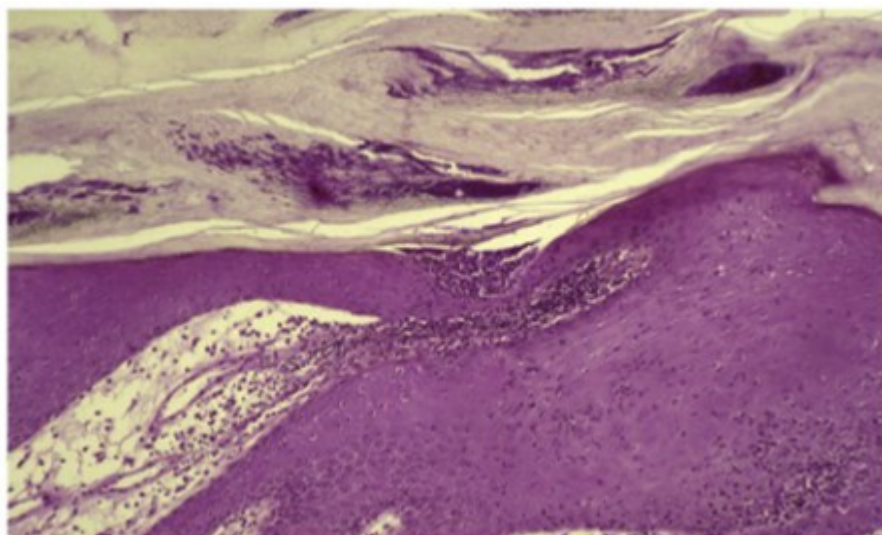


Figura 10 – Psoríase ungueal com montes de paraqueratose em lâmina, epitélio hiperplásico, marcada exocitose de neutrófilos, dilatação dos vasos na derme (ANDRÉ et al., 2013).

Para a avaliação da gravidade do acometimento cutâneo podem ser utilizados os escores PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), PGA (*Physician Global Assessment*) ou BSA (*Body Surface Area*) (BOEHNCKE; SCHON, 2015). Esses

escores são úteis para avaliação da extensão e gravidade da doença assim como para verificar a efetividade e resposta aos tratamentos instituídos. Para a avaliação da qualidade de vida o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) pode ser aplicado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012). Todos os pacientes devem ser questionados a respeito de dores articulares, rigidez matinal e dactilite, permitindo assim um diagnóstico precoce de artrite psoriásica. Como não há marcadores específicos para essa doença, o diagnóstico é baseado nas alterações clínicas e imaginológicas (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017). O escore PASE (*Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*) é útil para auxiliar o diagnóstico da artrite psoriásica (HUSNI et al., 2007). Esse questionário foi desenvolvido e validado para ajudar dermatologistas a identificar indivíduos com psoríase que se beneficiariam de um encaminhamento imediato para o reumatologista, propiciando diagnóstico e tratamento precoces (DOMINGUEZ, 2011). Pode ser aplicado também os critérios CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*) para a sua classificação de modo a facilitar a condução dos casos (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017).

Para o tratamento da doença psoriásica deve-se seguir um algoritmo de acordo com a gravidade da apresentação. O mesmo pode variar desde fototerapia e tratamentos tópicos até a necessidade de uso de imunossupressores como metotrexato e imunobiológicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012). As terapias tópicas com glicocorticoides, inibidores da calcineurina e análogos da vitamina D3 geralmente são suficientes para casos leves de acometimento cutâneo exclusivo. Para casos leves a moderados podem ser indicados fototerapia e fotoquimioterapia, com bons resultados (BOEHNCKE; SCHON, 2015). Em situações de apresentação clínica moderada a grave, com ou sem manifestações articulares, o tratamento sistêmico imunossupressor deve ser empregado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012). A seguir (quadro 1) estão descritas as principais terapias disponíveis:

Quadro 1: Principais tratamentos sistêmicos para doença psoriásica

| Medicamento | Mecanismo de ação | Indicações | Efeitos adversos |
|-----------------------|--|--|---|
| Metotrexato | Inibidor competitivo da enzima diidrofolato redutase, necessária para a síntese de tetrahidrofolato. Através desse mecanismo, o metotrexato inibe a síntese de DNA, RNA, timidilatos e proteínas (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Casos graves, refratários e incapacitantes de psoríase. Embora falte evidência clínica adequada sobre a sua eficácia na artrite psoriásica ele é geralmente usado como primeira linha em monoterapia ou em combinação com biológicos (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Risco de toxicidade dose-dependente. Possíveis efeitos adversos: mielossupressão, pneumonite, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Em pacientes com fatores de risco para doenças hepáticas, como obesidade e alcoolismo há potencial para aumento de transaminases e agravamento da patologia hepática (RAYCHAUDHURI et al., 2016). |
| Ciclosporina A | Inibidora da transcrição do primeiro sinal para ativação dos linfócitos T (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | É aprovada para o tratamento de psoríase refratária grave (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Potencialmente pode causar nefrotoxicidade e hipertensão arterial, assim seu uso é limitado (RAYCHAUDHURI et al., 2016). |
| Etanercepte | Bloqueador competitivo do TNF- α . É uma proteína de fusão humanizada, consistindo em uma porção extracelular do receptor de 75 quilodáltons (kDa) do TNF- α , ligada à porção Fc de uma IgG1 (GOTTLIEB et al., 2006). | Produz resposta efetiva tanto para a artrite quanto para as lesões cutâneas (GOTTLIEB et al., 2006). | O efeito colateral mais frequente é reação no local da injeção. Infecções de vias aéreas superiores e outras podem ocorrer, devendo-se ter cautela em pacientes propensos a essas complicações, como em portadores de diabetes <i>mellitus</i> (GOTTLIEB et al., 2006). |
| Infliximabe | Anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao TNF- α (ANTONI; MANGER, 2002). | Essa medicação é a de mais rápida ação, sendo especialmente indicada em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares (ANTONI; MANGER, 2002). | É associado a efeitos agudos durante a infusão e à reação de hipersensibilidade tardia (ANTONI; MANGER, 2002). |
| Adalimumabe | Anticorpo monoclonal totalmente humano anti-TNF- α (BOEHNCKE; SCHON, 2015). | É o imunobiológico mais usado. Seu uso é aprovado tanto para psoríase quanto para artrite psoriásica graves. 70% dos pacientes reduzem em 75% as lesões com o seu uso (BOEHNCKE; SCHON, 2015). | Os efeitos mais comuns são infecções do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção (BOEHNCKE; SCHON, 2015). |
| Ustequinumabe | Anticorpo monoclonal anti-IL-12/23 (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Mostrou eficácia no tratamento da psoríase moderada a grave. Ele foi considerado superior ao etanercepte para tratamento de psoríase. Com relação à artrite psoriásica, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado mostrou melhoria significativa na doença de pele, entesite e dactilite, mas necessitou de uma dose maior do que a utilizada no tratamento da psoríase (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | As reações adversas mais comuns são nasofaringite, cefaléia e infecção do trato respiratório superior (RAYCHAUDHURI et al., 2016). |
| Secuquinumabe | Anticorpo monoclonal anti-IL-17 totalmente humano (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Uso aprovado para o tratamento de psoríase e artrite psoriásica graves (RAYCHAUDHURI et al., 2016). | Infecções do trato respiratório (RAYCHAUDHURI et al., 2016). |

2.4 DOENÇA PSORIÁSICA E ONICOMICOSE

A relação entre psoríase e onicomicose vem sendo discutida há algum tempo, pois os dados da literatura são controversos. Alguns estudos apontam o aumento da frequência de infecção fúngica em psoriásicos, enquanto outros não encontraram relação entre uma e outra. Há, no entanto, argumentos e justificativas para cada uma das posições (GUPTA et al., 1997; GALLO et al., 2019; ROMASZKIEWICZ et al., 2018; SZEPIETOWSKI; SALOMON, 2007; ZISOVA et al., 2011; KLAASSEN et al., 2014). Uma explicação encontrada na literatura para a falta de relação entre psoríase e onicomicose é que o aumento do *turnover* causado pela psoríase, com crescimento rápido e descamação das unhas, seria um fator que dificultaria a proliferação de fungos (GALLO et al., 2019; GUPTA et al., 1997). Em adição, a presença de glicoproteínas *serum-like* e peptídeos inibidores dificultam o desenvolvimento de microrganismos nesses pacientes (RIGAPOULOS et al., 2017).

Entre os fatores que poderiam facilitar a infecção seria o acometimento pela psoríase do hiponíquio levando à perda da defesa natural contra microrganismos, fato que poderia facilitar a infecção (GUPTA et al., 1997; ANDRÉ et al., 2013), além de que as anormalidades geradas na unidade capilar que nutre o hiponíquio desses pacientes podem levar à redução das defesas locais (LEIBOVICI et al., 2008). Além disso, o descolamento da placa ungueal na psoríase facilita a ocorrência de um ambiente úmido e propício à proliferação de microrganismos (RIGAPOULOS et al., 2017). Outro aspecto considerado é que o próprio tratamento da psoríase, que envolve o uso de imunossupressores, tais como metotrexato e ciclosporina, alteram o estado imune desses pacientes, predispondo às infecções nas unhas (RIGAPOULOS et al., 2017; GUPTA et al., 1997).

Klaassen et al. (2014) relata que ocorre um aumento da ocorrência de onicomicose em psoriásicos, com frequência de 18% versus 9% em um grupo controle. Em estudo multicêntrico realizado por Gupta et al. (1997), os autores mostraram que pacientes com psoríase tinham maior chance de onicomicose, em 56%, quando comparados ao grupo sem psoríase (GUPTA et al., 1997). Um estudo recente realizado no Paquistão mostrou a ocorrência de 34% de onicomicose no grupo psoríase versus 4% no controle (TABASSUM et al., 2019). A prevalência de onicomicose em unhas de psoriásicos tem variado conforme os estudos, de 62-70%

em Plevne e de 52% em Plovdiv, ambas na Bulgária, de 43% em Thessaloniki (Grécia) e de 34,78% também em Thessaloniki (TSENTEMEIDOU et al., 2017; ZISOVA et al., 2011). Apesar da heterogeneidade dos estudos, parece haver evidência de relação entre psoríase e onicomicose, além da diferença de frequências entre regiões geográficas (ZISOVA et al., 2011; KLAASSEN et al., 2014).

Os patógenos mais comuns encontrados em pacientes com psoríase e onicomicose variam em frequência de acordo com o estudo. Em análise realizada por Zisova et al. (2011) na Bulgária e na Grécia, foram isolados dermatófitos em 67% dos pacientes, e desses, 83% eram *T. rubrum* e 16% *T. mentagrophytes*, e *Candida* spp. em 24%. Já o estudo de Tsentemeidou et al. (2017) na Grécia encontrou leveduras como agente de onicomicose em 37,5% dos pacientes, não dermatófitos em 37,5% e *T. rubrum* em 12,5%. A pesquisa de Tabassum et al. (2019) demonstrou principalmente as leveduras do gênero *Candida* (37%) como principais causadores de onicomicose, seguido pelo gênero *Aspergillus* (20%) e outros fungos não dermatófitos (20%).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência de onicomicose em pacientes com alterações ungueais que tenham diagnóstico de psoríase e/ou artrite psoriásica atendidos nos serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a ocorrência de onicomicose em pacientes psoriásicos;
- Identificar os agentes fúngicos em unhas de pacientes diagnosticados com onicomicose;
- Analisar a frequência de onicomicose em pacientes em uso de imunossupressores para doença psoriásica.

4 ARTIGO

Onychomycosis in psoriatic patients with nail disorders: occurrence, aetiological agents and use of immunosuppressive therapy

Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro Alves¹, Tomaz de Aquino Moreira², Lucivânia Duarte Silva Malvino², José Joaquim Rodrigues², Roberto Ranza², Lúcio Borges de Araújo³, Reginaldo dos Santos Pedroso^{1,4}

¹Postgraduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Uberlândia. Pará Av. 1720, Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

²Clinical Hospital, Federal University of Uberlândia. Pará Av. 1720, Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

³Faculty of Mathematics, Federal University of Uberlândia. João Naves de Avila Av. 120, 1F Block, Santa Monica, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

⁴Technical School of Health, Federal University of Uberlândia. Amazonas Av., 6X Block, Umuarama, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

Correspondence: Reginaldo dos Santos Pedroso, Technical School of Health, Federal University of Uberlândia, Av. Amazonas, 6X Block, 1st Floor, Umuarama, 38400-902, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Email: rpedroso@ufu.br

Short title: Onychomycosis in psoriatic patients with nail disorders

Summary

Background: Psoriasis and psoriatic arthritis are chronic, relapsing, immune-based diseases. Psoriatic patients may have nail involvement in 50 to 80% of cases, and this may reach 85% in patients with joint disease, in spite of the fact that the relationship between psoriasis and onychomycosis is not well established in the literature.

Objectives: The aim of this study was to investigate the occurrence of onychomycosis in patients with nail disorders and a diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis.

Patients/methods: This was a cross-sectional study in which 38 patients diagnosed with psoriasis and / or psoriatic arthritis were interviewed and had altered nail samples analysed by mycological and histopathological exams.

Results and conclusions: Of the 38 patients, 22 (57.89%) had a confirmed diagnosis for onychomycosis by one or more of the examinations performed. Seventeen (44.8%) had a positive direct mycological examination, 16 (42.1%) had positive cultures and 12 (31.6%) were positive for fungi by pathological examination. Dermatophytes were identified in nine (56.3%) cultures, and of these there eight were *Trichopyton rubrum* and one *T. tonsurans*. Yeasts were isolated in seven patients (43.75%), which included four (25%) *Candida parapsilosis* and three (18.75%) *C. albicans*. Regarding the treatment received for psoriatic disease, six patients (15.78%) were not using immunosuppressive therapy, and the others were using methotrexate, etanercept, adalimumab, infliximab, secukinumab or golimumab, in monotherapy or in combination with other drugs. The confirmed onychomycosis rate in patients using methotrexate alone was 92.8% (n = 13). Onychomycosis was also more frequent in patients on adalimumab and infliximab monotherapies. According to the present study, it appears that there is a positive relationship between psoriatic disease and onychomycosis. It is also worth investigating in the future the possible role of immunosuppressive therapy as a predisposing factor for the development of fungal infections in psoriatic patients.

KEYWORDS:

onychomycosis, psoriasis, psoriatic arthritis, dermatophytosis

INTRODUCTION

Onychomycosis is a nail infection caused by dermatophyte fungi, non-dermatophyte filamentous fungi and yeasts.^{1,2} It is the most common nail disease in clinical practice, causing symptoms such as local pain, paraesthesia, difficulties in daily activities and social interactions.¹ Major clinical signs include depigmentation, hyperkeratosis and onycholysis.³

The worldwide prevalence is 5.5%, and this increases with age.^{1,4} In a retrospective study of 8331 patients, the prevalence reached 20.7% in patients over 60 years.⁵ Approximately 60-70% of infections are caused by dermatophyte fungi, most commonly *Trichophyton rubrum* (> 50%) and *T. mentagrophytes* (20%), and another 30–40% have non-dermatophyte filamentous fungi and yeasts as aetiological agents.¹

A natural barrier in the nails usually prevents the development of fungal infections. However, this barrier can be affected by aging, repeated nail trauma, peripheral artery disease and various other diseases. Psoriasis is one of the diseases that causes nail abnormalities and is often difficult to differentiate from onychomycosis, in which cases a differential diagnosis must be made.^{6,7}

Psoriasis is an autoimmune disease that has a prevalence of 2–3% in the population and manifests with red patches of skin covered with thick, silvery scales.⁶ About 50 to 80% of psoriatic patients may have nail involvement, and this may reach 85% in those with joint disease. The degree of nail involvement depends on the location of the inflammatory process, the intensity and the time of evolution, and may manifest with pitting, hyperkeratosis and onycholysis.^{6,8}

The relationship between psoriasis and onychomycosis is controversial in the literature and varies according to the geographic region of the study. The frequency of onychomycosis in this patient group can range from about 4% to over 60% depending on the study.⁶ The most common pathogens found in these patients also have variable frequency with some studies showing a higher occurrence of dermatophytes and others highlighting non-dermatophyte filamentous fungi and yeasts.^{6,7}

This study was designed to verify the frequency of onychomycosis in patients with psoriatic disease treated at a public reference service in a central region of Brazil and identify the main infection agents present. We also aimed to verify the occurrence of fungal infection in patients using immunosuppressive therapy, in order to contribute to the appropriate and directed management of the disease and make it possible to contribute to the better quality of life of the patient, resulting in improved self-esteem.

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study conducted at the Psoriasis and Psoriatic Arthritis Outpatient Clinics of the Uberlândia Clinical Hospital, from June 2017 to February 2018. The regional reference hospital is the largest provider of services by the Unified Health System (SUS) of the state of Minas Gerais and third in the ranking of the largest university hospitals of the Ministry of Education, Brazil. It has 520 beds and the outpatient clinic has 122 doctors' offices, 56 rooms for non-medical consultations and procedures, both caring for medium to high complexity patients from 86 municipalities of the Northern Triangle region. In 2017, the outpatient clinic performed about 1,057 consultations per day, totalling 256,770 throughout the year.⁹

Patients with psoriasis and / or psoriatic arthritis, aged 18 years or older, who presented nail changes clinically compatible with onychomycosis (onycholysis and subungual hyperkeratosis) were included in the study. Patients with nail alterations not compatible with onychomycosis (pitting, pterygium), patients taking antifungal drugs or having discontinued systemic and topical of antifungals in the previous 30 days were excluded from the study. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (protocol number: 2.088.875/2017). All participants signed the Informed Consent Form.

An evaluation form was applied that included questions about general information, evolution of psoriatic disease, medicines in use (including immunosuppressive therapy), previous reports of fungal infections, description of nail changes and the number of nails that were affected. Then, samples were collected for mycological examination after antiseptic cleaning of the nail with 70% alcohol and boric water, in an attempt to reduce the presence of contaminants. Next, nail clippings were collected for direct mycological examination, fungal culture and histopathological analysis. This technique was chosen because it presents a minimal risk of nail dystrophy, is atraumatic, fast and easy to perform.^{10,11}

Direct mycological analysis was performed in 30% NaOH and cultures on Sabouraud-chloramphenicol agar and Mycosel[®] agar. Histopathological evaluation was also performed on hematoxylin-eosin and periodic acid Schiff (PAS).² The presence of uniform septate hyphae invading the nail plate suggests dermatophyte infection, thicker tortuous wall hyphae represent non-dermatophyte fungi, and conidia on the ventral surface of the lamina, especially if accompanied by buds and

pseudohyphae, suggest *Candida* spp. Infection;¹² however, identification of the species causing the infection is not always possible.¹³

Onychomycosis was diagnosed when both direct analysis and culture were positive, except when the isolated fungus was a dermatophyte, in which cases the positive culture alone was considered sufficient for diagnosis. However, when both tests were negative, but the pathological analysis was positive, diagnoses of onychomycosis were still given. All three analyses were performed simultaneously to increase the rates of onychomycosis diagnosis.

Statistical analysis was performed by the Shapiro-Wilk normality test. Quantitative variables were described within each group as mean, median, maximum and minimum standard deviation. Qualitative variables were described by frequency and percentage. Associations of qualitative variables were assessed by the likelihood ratio test.¹⁴ Quantitative variables, such as age, which presented a normal distribution, were evaluated by a Student t-test for association with direct mycological analysis, culture and pathology.¹⁵ All tests were applied using a significance level of 5% ($p < 0.05$). The procedures were performed using SPSS v.20 software.

RESULTS

Forty-six patients had nail changes, but of these, three were excluded because they did not fit the inclusion criteria. Five patients did not undergo mycological examinations, leaving 38 patients. Table 1 shows the characteristics of the individuals included in the study.

The age of the patients ranged from 31 to 79 years, with a mean of 53.8 years, including 20 (52.6%) female and 18 (47.4%) male. The time of diagnosis of psoriatic disease ranged from 1 to 30 years previously among patients, where 26 (68.4%) had a diagnosis for more than 10 years. Nineteen patients (50%) reported nail changes over 10 years ago.

Regarding the manifestation, 19 patients (50%) presented with both psoriatic arthritis and psoriasis, 15 (39.5%) only had psoriasis and four (10.5%) only had psoriatic arthritis. There was a statistically significant difference between the manifestation of psoriatic disease (psoriasis or psoriatic arthritis) and onychomycosis ($p < 0.05$), but not in patients who had both forms of the psoriatic disease simultaneously, and onychomycosis. At clinical examination of the nails, 21 patients (55.3%) were identified to have changes in their toenails, six (15.8%) had changes in

their hands and 11 (28.9%) in both. The most frequent nail alteration was subungual hyperkeratosis in 13 patients (34.2%), followed by onycholysis in 11 (28.9%) and both in 11 (28.9%).

The results of mycological analyses are presented in Tables 2 and 3. Among the 38 patients, the rate of onychomycosis was 57.9% (22 patients). The most frequent fungi were from the dermatophyte group (nine patients, 56.25%), with eight (50.0%) *T. rubrum* and one *T. tonsurans*. Yeasts were identified in seven cases (43.7%). *C. parapsilosis* was the most frequent species (four patients, 25.0%). There was no growth of non-dermatophyte filamentous fungi in culture.

The pathological analysis showed 12 (31.6%) positive samples for fungi, and three (7.9%) showed typical histological alterations of psoriasis. The diagnosis of onychomycosis was made exclusively by the anatomopathology analysis in six cases (27.27%), but this does not allow the identification of the fungal species present.

Regarding the treatment received for psoriatic disease, only three (7.9%) were not using systemic treatment. Most patients received methotrexate alone, $n = 14$ (36.8%). The remaining patients were using acitretin or immunobiologicals that are associated, or not, with methotrexate (Table 4).

The use of systemic treatment and onychomycosis was positively related ($p < 0.05$). Patients without treatment or on acitretin alone (immunomodulator) did not have an increased likelihood of onychomycosis. Patients on methotrexate alone had a 92.8% positivity rate for onychomycosis ($n = 13$; $p < 0.05$). Increased rates of onychomycosis were also identified in those using adalimumab and infliximab alone. When the use of these drugs was associated with methotrexate, no increase in onychomycosis rates was observed. There was also no increase in onychomycosis positivity related to the use of other immunobiologicals. Data are shown in Table 4.

DISCUSSION

The coexistence of psoriasis and onychomycosis has been reported in the literature, with a suggestion that onychomycosis has a higher prevalence in psoriatic patients, 18% versus 9% in a control group, according to a systematic review by Klaassen et al. (2014).¹⁶ In the present study, it was observed that the frequency of onychomycosis among patients treated at the dermatology and rheumatology services of the hospital was 57%. In a multicentre study, it was found that patients with psoriasis had a higher chance of onychomycosis, 56%, when compared to the group without

psoriasis, considering the same age and gender.¹⁷ Other studies have found a prevalence of onychomycosis in psoriatic nails of 62-70% in Plevne and 52% in Plovdiv, both in Bulgaria, 43% in Thessaloniki (Greece) and 34.78% also in Thessaloniki, and 34 % versus 4% in Pakistan.^{6,7,18} As noted, there is a wide variation in frequency depending on the study and geographic region.

The nail manifestation of psoriasis causes abnormalities in the blood capillaries and leads to the loss of natural defences against microorganisms, a fact that could facilitate infection.^{17,19,20} In addition, nail detachment that occurs in psoriasis induces a humid environment that may facilitate fungal proliferation.²¹

However, it has also been suggested that the increased turnover caused by psoriasis, with rapid growth and peeling nails, could be a factor that would prevent fungal proliferation.¹⁷ In agreement with this, there is an increased presence of serum-like glycoproteins and inhibitor peptides that would hinder the development of microorganisms in these patients.²¹ However, despite the heterogeneity of the studies, sometimes with controversial results, there is a strong indication that there may be a relationship between psoriasis and onychomycosis, as well as the frequency difference that has been observed between geographic regions.^{7,16}

Treatment against psoriasis, which involves the use of immunosuppressive drugs such as methotrexate and cyclosporine, may alter the immune status of these patients, predisposing them to nail infections.^{17,21} In the present study, most patients were using immunosuppressive therapy and there was statistical significance (with $p < 0.05$) when analysing the use of immunosuppressive drugs versus the presence of onychomycosis. By analysing the use of methotrexate alone, of the 14 patients, 13 confirmed the diagnosis for onychomycosis. There was also a higher frequency of onychomycosis in patients taking adalimumab and infliximab, despite the small number of patients.

Trichophyton rubrum, from the dermatophyte group, was the species isolated in half of the cases. This species is generally responsible for the majority of onychomycosis cases, according to different studies. For example, Zisova et al.⁷ in Bulgaria and Greece, showed positivity for dermatophyte fungi in 67% of the patients, and of these, 83% were *T. rubrum*, 16% *T. mentagrophytes* and 24% *Candida* spp.⁷ However, the occurrence of yeast in nails (43.75%) in the present study was also high, especially when compared with other studies. For example, Tsentemidou et al., found yeast as an onychomycosis agent in 37.5% of patients, non-dermatophytes in 37.5%

and *T. rubrum* only in 12.5%.⁶ In the past, yeasts were considered contaminants and colonisers, but nowadays they are increasingly being recognised as pathogens in nail infections, in addition to some non-dermatophyte fungi.¹⁸ A European project on foot diseases, called the Achilles Project, showed that the most common pathogens causing onychomycosis were dermatophytes, followed by *Candida* and *Aspergillus*, respectively.²² Some studies have shown that the nails of psoriasis patients are more easily colonised by yeast as altered subungual tissue and onycholysis could facilitate yeast invasion.²³⁻²⁶

In the present study there was no isolation of non-dermatophyte filamentous fungi. The role of immunosuppressive therapy in the growth and viability of different fungal groups is unknown, and this may lead to difficulty in comparing the results of different studies, as some studies did not include patients using this group of drugs.⁶ Therefore, different hypotheses may be formulated to explain these findings, such as the possible role of immunosuppressive drugs as facilitators for the proliferation of dermatophytes and yeasts, but inhibiting non-dermatophytes. Another aspect is the possibility that the use of nail clippings collects samples only from the distal portion of the nail, reducing positivity rates due to the absence of live fungal structures in the distal portion. Increased positivity could be achieved by collecting material from the proximal portion of the nails.¹⁸

Diagnostic laboratory methods for onychomycosis vary in sensitivity and specificity. Direct mycological analysis and culture have an accuracy of 50% to 70%, depending on several variables, such as the way the collection was performed and the method of sample preparation.²⁷ False negatives may occur due to absence of viable fungi in the sample and false positives may occur due to contaminant growth.²⁸ Thus, each of the analysis methods has its limitation; ideally, the analysis should be repeated, with new samples collected, for patients with a strong clinical suspicion of onychomycosis and whose first result was negative. Even so, in the present study the combination of the three analyses allowed a considerable rate of positivity or confirmation of onychomycosis.

Anatomopathological analysis demonstrates utility in suspected cases where traditional mycological examinations (direct examination and fungal culture) are negative, or to exclude the diagnosis of psoriasis.^{27,29} The sensitivity of this test was higher than those traditionally performed when compared individually, reaching 85%.³⁰ Nevertheless, in the present study the pathological analysis was positive for

onychomycosis in 12 patients, whereas culture was positive in 16, so there was more diagnosis of onychomycosis in the cultures, showing the higher sensitivity of this test in relation to the others. However, there were six patients whose onychomycosis could only be diagnosed by histopathological analysis, while direct examination and culture were negative.

Anamnesis and detailed dermatological physical examination, careful collection of nail material for analysis, which included nail clippings and not only nail scraping, as well as the association of direct mycological analyses, culture and pathology, were factors that contributed to the results. Other important factors that may be cited are training and experience of technicians in collecting, processing and analysis of the samples, and interpretation of the results.

The study had some limitations, such as the sample number, which was relatively small to allow broader conclusions. In addition, it is noteworthy that the clinically suspected cases with negative results did not have repeated laboratory examination, which may have led to the loss of some cases.^{1,31} In this case, patient follow-up in longitudinal studies could lead to future diagnosis. Another point to consider is that only patients who were at least 30 days without antifungal drugs were included, as recommended by some studies,^{32,33} However, other current studies have indicated suspension for 3-6 months due to the possibility of retention of the medication in subungual debris and its transfer to the culture medium, consequently inhibiting fungal growth.^{1,34}

Our study reinforces the hypothesis that changes in psoriatic nails may facilitate local fungal infection. The use of immunosuppressive therapy may contribute to the increase in cases of onychomycosis, even more so with the recently available new immunobiological drugs. Overall, there are no robust studies available in the literature that have evaluated the role of immunosuppressive therapy as possible predisposing or contributing factors for fungal infections. Thus, further investigations are needed, including longitudinal and randomised studies with patients using or not using immunosuppressive drugs, to obtain further evidence on the relationship between onychomycosis and psoriatic disease.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES) – Financing Code 001.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflict of interests. All information and content in the text are the authors responsibility.

REFERENCES

1. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:835–851.
2. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LRB, Framil VMS. *Compêndio de micologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.161p.
3. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:525–539.
4. Belda Junior V, Di Chiacchio N, Criado PR. *Micoses Superficiais, em Tratado de Dermatologia.* São Paulo: Ateneu; 2014.1375–1390p.
5. Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses.* 2015;58:659–664.
6. Tsentemeidou A, Vyzantiadis T-A, Kyriakou A, Sotiriadis D, Patsatsi A. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. *Mycoses.* 2017;60:830–835.

7. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis – a multicentre study. *Mycoses*. 2011;55:143–147.
8. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Doenças fúngicas, em *Dermatologia*. New York: Elsevier; 2015.1251–1284.
9. HOSPITAL de Clínicas de Uberlândia. Universidade Federal de Uberlândia, 2019. <http://www.hc.ufu.br/pagina/institucional>. Accessed February 20, 2019.
10. Fillus Neto J, Tchornobay AM. How the nail clipping helps the dermatologist. *An Bras Dermatol*. 2009;84:173–176.
11. Grammer-West NY, Corvette DM, Giandoni MB, Fitzpatrick JE. Nail plate biopsy for the diagnosis of psoriatic nails. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:260–262.
12. Bertanha L, Di Chiacchio N. Clipping ungueal na onicomicose. *An Bras Dermatol*. 2016;91:688–690.
13. Elewski BE. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:6–9.
14. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. New York: John Wiley & Sons; 2007.400p.
15. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. New York: Prentice Hall; 1999.663p.
16. Klaassen KMG, Dulak MG, Van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:533–541.
17. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel III CR, Watterl GN, Summerbell RC. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1997;136:786–789.

18. Tabassum S, Rahman A, Awan S, Jabeen K, Farooqi J, Ahmed B, Masood S, Memon M, Rashid A, Soomro MR, Samdani AJ, Naveed S, Kapadia N. Factors associated with onychomycosis in nail psoriasis: a multicenter study in Pakistan. *Int J Dermatol*. 2019;58:672–678.
19. André J, Sass U, Richert B, Theunis A. Nail pathology. *Clin Dermatol*. 2013;31:526–539.
20. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:31–33.
21. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel III R, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*. 2017;60:6–10.
22. 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;46:496–505.
23. Kaçar N, Ergin S, Erdogan B, et al. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2006;32:1–5.
24. Stander H, Nolting S. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt*. 2001;52:418–422.
25. Larsen G, Haedersdal M, Svejgaard E. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:206–209.
26. Mugge C, Haustein U-F, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis – a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:218–228.

27. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:193–197.
28. Zanardi D, Nunes DH, Pacheco AS, Tubone MQ, Souza Filho JJ. Evaluation of the diagnostic methods of onychomycosis. *An Bras Dermatol*. 2008;83:119–124.
29. Magalhães GM, Succi ICB, Sousa MAJ. Base for the histopathological study of nail lesions. *An Bras Dermatol*. 2003;78:49–61.
30. 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;136:1112–1126.
31. Meireles TE, Rocha MF, Brilhante RS, Cordeiro RA, Sidrim JJ. Successive mycological nail tests for onychomycosis: a strategy to improve diagnosis efficiency. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:333–337.
32. Sidrim JJC, Rocha MFG. *Micologia Médica À Luz De Autores Contemporâneos*. Guanabara Koogan, 2004.
33. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:659–72.
34. Ghannoum M, Isham N, Catalano V. A second look at efficacy criteria for onychomycosis: Clinical and mycological cure. *Br J Dermatol*. 2014;170:182–187.

Table 1 – Characteristics of the studied psoriatic patients

| DATA | Patients (n=38) | p value |
|--|------------------------|----------------|
| Gender | | 0.7 |
| Male | 18 (47.4) | |
| Female | 20 (52.6) | |
| Psoriatic disease | | 0.034 |
| Psoriasis | 15 (39.5) | |
| Psoriatic arthritis | 4 (10.5) | |
| Both | 19 (50) | |
| Duration of clinical manifestations | | 0.85 |
| < 1 year | 0 | |
| 1-4 years | 4 (10.5) | |
| 5-9 years | 8 (21.1) | |
| 10-29 years | 22 (57.9) | |
| > 30 years | 4 (10.5) | |
| Duration nail changes | | 0.92 |
| < 1 year | 1 (2.6) | |
| 1-4 years | 10 (26.3) | |
| 5-9 years | 8 (21.1) | |
| 10-29 years | 15 (39.5) | |
| > 30 years | 2 (5.3) | |
| Do not know | 2 (5.3) | |
| Comorbidities | | 0.16 |
| None | 13 (34.2) | |
| Systemic arterial hypertension | 6 (15.8) | |
| Hypothyroidism | 1 (2.6) | |
| Psychiatric disorder | 2 (5.3) | |
| Benign nodule in the lung | 1 (2.6) | |
| SAH + DM | 3 (7.9) | |
| SAH + dyslipidaemia | 1 (2.6) | |
| SAH + CVI | 1 (2.6) | |
| DM + HS | 1 (2.6) | |
| Psychiatric disorder + Parkinson | 1 (2.6) | |
| SAH + DM + dyslipidaemia | 3 (7.9) | |
| SAH + DM + HS | 1 (2.6) | |
| SAH + DM + hypothyroidism | 1 (2.6) | |
| DM + GERD + megacolon | 1 (2.6) | |
| SAH + DM + dyslipidaemia + hypothyroidism | 1 (2.6) | |
| SAH + DM + dyslipidaemia + CVI | 1 (2.6) | |
| Nail Manifestation | | 0.43 |
| Subungual hyperkeratosis | 13 (34.2) | |
| Onycholysis | 11 (28.9) | |
| Onychodystrophy | 1 (2.6) | |
| Hyperkeratosis + onycholysis | 11 (28.9) | |
| Hyperkeratosis + onychodystrophy | 1 (2.6) | |

| | | |
|-------------------------------|-----------|------|
| Onycholysis + onychodystrophy | 1 (2.6) | 0.88 |
| Site | | |
| Foot | 21 (55.3) | |
| Hand | 6 (15.8) | |
| Foot + hand | 11 (28.9) | |

* SAH: Systemic arterial hypertension; DM: diabetes *mellitus*; CVI: chronic venous insufficiency; GERD: gastroesophageal reflux disease; HS: hepatic steatosis.

TABLE 2 – Frequency of onychomycosis and laboratory results of nail analysis of psoriatic patients

| DATA | Number | Frequency (%) |
|------------------------------|--------|---------------|
| Onychomycosis confirmed | 22 | 57.9 |
| Positive direct mycological | 17 | 44.8 |
| Positive anatomopathological | 12 | 31.6 |
| Positive culture | 16 | 42.1 |

TABLE 3 – Fungi isolated in nail culture of individuals with psoriatic disease

| Fungus | Number of cases | Frequency (%) |
|-------------------------------|-----------------|---------------|
| Dermatophytes | 9 | 56.25% |
| <i>Trichophyton rubrum</i> | 8 | 50% |
| <i>Trichophyton tonsurans</i> | 1 | 6.25% |
| Yeasts | 7 | 43.75% |
| <i>Candida albicans</i> | 3 | 18.75% |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 4 | 25% |

TABLE 4 – Drugs used to treat patients with psoriatic disease with and without onychomycosis

| Drugs | Number of patients | With onychomycosis | Without onychomycosis |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Acitretin | 3 (7.89) | 1 (2.63) | 2 (5.26) |
| Methotrexate | 14 (36.82) | 13 (34.19) | 1 (2.63) |
| Adalimumab | 4 (10.52) | 3 (7.89) | 1 (2.63) |
| Etanercept | 3 (7.89) | 1 (2.63) | 2 (5.26) |
| Infliximab | 1 (2.63) | 1 (2.63) | 0 |
| Secukinumab | 2 (2.63) | 0 | 2 (5.26) |
| Golimumab | 2 (2.63) | 0 | 2 (5.26) |
| Methotrexate + Adalimumab | 2 (2.63) | 1 (2.63) | 1 (2.63) |
| Methotrexate + Etanercept | 2 (2.63) | 1 (2.63) | 1 (2.63) |
| Methotrexate + Infliximab | 2 (2.63) | 0 | 2 (5.26) |
| None | 3 (7.89) | 1 (2.63) | 2 (5.26) |
| Total | 38 (100) | 22 (57.86) | 16 (42.08) |

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo observou-se que a frequência de onicomicose entre os pacientes atendidos nos serviços de dermatologia e reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia foi de 57%. Essa taxa vai de encontro a resultados de alguns estudos recentes como exposto nessa dissertação.

Percebeu-se também que os dermatófitos continuam como os principais agentes etiológicos da onicomicose, porém as leveduras demonstraram sua importância crescendo em 43,75% das culturas, valor expressivo quando comparado com o disponível na literatura.

Pacientes em uso de imunossupressores como o metotrexato apresentaram altas taxas de onicomicose, porém devido ao tamanho limitado da amostra maiores conclusões não podem ser realizadas.

O presente estudo possibilitou, portanto, levantar hipóteses e questionamentos da relação de onicomicose com doença psoriásica, assim como sobre o papel dos imunossupressores como fator predisponente para o desenvolvimento de infecções fúngicas nesse grupo de pacientes. O assunto permanece controverso na literatura e percebe-se grande heterogeneidade nas metodologias utilizadas em diferentes pesquisas. Aguarda-se, assim, estudos com amostras maiores, prospectivos e com grupo controle para que esses questionamentos possam, enfim, ser sanados num futuro próximo.

REFERÊNCIAS

- ANDRÉ, J.; SASS, U.; RICHERT, B.; THEUNIS, A. Nail pathology. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 31, n. 5, p. 526-539, Sep. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.005>
- ANTONI, C.; MANGER, B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, v. 20, p. 122-125, 2002.
- BASWAN, S.; KASTING, G. B.; KEVIN, S.; WICKETT, R.; ADAMS, B.; EURICH, S.; SCHAMPER, R. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. **Mycoses**, Berlin, v. 60, p. 284-295, 2017. <https://doi.org/10.1111/myc.12592>
- BELDA JUNIOR, W.; DI CHIACCHIO, N.; CRIADO, P. R. **Tratado de Dermatologia**, 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
- BERTANHA, L.; DI CHIACCHIO, N. Clipping ungueal na onicomicose. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.91, p. 688-690, 2016. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164968>
- BOEHNCKE, W.; SCHON, M. P. Psoriasis. **Lancet**, London, v. 386, 983-994, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
- BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. **Dermatologia**, 3ª ed. São Paulo: Elsevier, 2015.
- BOMBACE, F.; IOVENE, M. R.; GALDIERO, M.; MARTORA, F.; NICOLETTI, G. F.; D'ANDREA, M.; DELLA PEPA, M. E.; VITIELLO, M. Nondermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. **Mycoses**, Berlin, v. 59, n. 9, p. 558-565, 2016. <https://doi.org/10.1111/myc.12504>
- COATES, L. C.; HELLIWELL, P. Psoriatic arthritis: state of the art review. **Clin Med**, London, v. 17, n. 1, p. 65-70, 2017. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>
- DAVIES, R. R. Mycological tests and onychomycosis. **J Clin Pathol**, London, v. 21, n. 6, p. 729-730, 1968. <https://doi.org/10.1136/jcp.21.6.729>
- DOMINGUEZ, P.; HUSNI, M. E.; GARG, A.; QURESHI, A. A. Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) questionnaire and the role of dermatologists: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. **J Rheumatol**, Toronto, v. 38, n. 3, p. 548-550, 2011. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101118>
- ELEWSKI, B. E. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.35, p. 6-9, 1996. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90062-6](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90062-6)
- ELEWSKI, B. E.; RICH, P.; POLLAK, R.; PARISER, D. M.; WATANABE, S.; SENDA, H.; IEDA, C.; SMITH, K.; PILLAI, R.; RAMAKRISHNA, T.; OLIN, J. T. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter,

randomized, double-blind studies. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 68, n. 4, p. 600-608, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.013>

FILLUS NETO, J.; TCHORNOBAY, A. M. How the nail clipping helps the dermatologist. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.84, p. 173-176, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000200010>

GALLO, L.; CINELLI, E.; FABBROCINI, G.; VASTARELLA, M. A 15-year retrospective study on the prevalence of onychomycosis in psoriatic vs non-psoriatic patients: a new european shift from dermatophytes towards yeast. **Mycoses**, Berlin, May 2019. doi: 10.1111/myc.12925. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/myc.12925>

GLADMAN, D. D. Current concepts in psoriatic arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 361-366, 2002. <https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00005>

GOTTLIEB, A. B.; LEONARDI, C. L.; GOFFE, B. S.; ORTONNE, J. P.; VAN DER KERKHOF, P. C.; ZITNIK, R.; NAKANISHI, A.; JAHREIS, A. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 54, n. 3, p. 92-100, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.053>

GRAMMER-WEST, N. Y.; CORVETTE, D. M.; GIANDONI, M. B.; FITZPATRICK, J. E. Nail plate biopsy for the diagnosis of psoriatic nails. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.38, p. 260-262, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(98\)70601-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(98)70601-2)

GROVER, C.; CHATURVEDI, U. K.; REDDY, B. S. N. Role of nail biopsy as a diagnostic tool. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, Mumbai, v.78, p.290-298, 2012. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95443>

GUPTA, A. K.; DAIGLE, D.; FOLEY, K. A. The prevalence of culture confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 29, n. 6, p. 1039-1044, 2015. <https://doi.org/10.1111/jdv.12873>

GUPTA, A. K.; LYNDE, C. W.; JAIN, H. C.; SIBBALD, R. G.; ELEWSKI, B. E.; DANIEL, C. R.; WATTEELI, G. N.; SUMMERBELLH, R. C. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 136, p. 786-9, 1997. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.6771624.x>

GUPTA, A. K.; VERSTEEG, S. G.; SHEAR, N. H. Onychomycosis in the 21st Century: An update on diagnosis, epidemiology, and treatment. **J Cutan Med Surg**, Thousand Oaks, v.21, p. 525-539, 2017. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>

HUSNI, M. E.; MEYER, K. H.; COHEN, D. S.; MODY, E.; QURESHI, A. A. The pase questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 57, n. 4, p. 581-587, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.001>

KLAASSEN, K. M. G.; DULAK, M. G.; VAN DE KERKHOF, P. C. M.; PASCH, M. C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v.28, p.533-541, 2014.

<https://doi.org/10.1111/jdv.12239>

LAWRY, M. A.; HANEKE, E.; STROBECK, K.; MARTIN, S.; ZIMMER, B.; ROMANO, P. S. Methods for diagnosing onychomycosis: A comparative study and review of the literature. **Arch Dermatol**, Chicago, v.136, p. 1112-1126, 2000.

<https://doi.org/10.1001/archderm.136.9.1112>

LEIBOVICI, V.; HERSHKO, K.; INGBER, A.; WESTERMAN, M.; LEVIATAN-STRAUSS, N.; HOCHBERG, M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. **Acta Derm Venereol**, Uppsala, v. 88, p. 31-3, 2008.

<https://doi.org/10.2340/00015555-0323>

LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.80, n.4, p. 835-851, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>

LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.80, n. 4, p. 853-867, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>

MADLAND, T. M.; APALSET, E. M.; JOHANNESSEN, A. E.; ROSSEBÖ, B.; BRUN, J. G. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. **J Rheumatol**, Toronto, v. 32, n. 10, p. 1918-1922, 2005.

MAGALHÃES, G. M.; SUCCI, I. C. B.; SOUSA, M. A. J. Base for the histopathological study of nail lesions. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.78, p. 49-61, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000100005>

MICHALEK, I. M.; LORING, B.; JOHN, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 205-212, 2017. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>

PAPINI, M.; PIRACCINI, B. M.; DIFONZO, E.; BRUNORO, A. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. **Mycoses**, Berlin, v.58, p. 659-664, 2015. <https://doi.org/10.1111/myc.12396>

PASCH, M. C. Nail psoriasis: a review of treatment options. **Drugs**, Auckland, v. 76, p. 675-705, 2016. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0564-5>

PIRACCINI, B. M.; SISTI, A.; TOSTI, A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 62, p. 411-414, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.062>

RAYCHAUDHURI, S. P.; WILKEN, R.; SUKHOV, A. C.; RAYCHAUDHURI, S. K.; MAVERAKIS, E. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 30, p. 1-17, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.009>

REICH, K. Approach to managing patients with nail psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 23, p. 15-21, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x>

RICH, P.; SCHER, R. K. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 49, n. 2, p. 206-212, 2003. [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)00910-1](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)00910-1)

RITCHLIN, C. T.; COLBERT, R. A.; GLADMAN, D. D. Psoriatic arthritis. **N Engl J Med**, Boston, v. 376, n. 10, p. 957-970, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>

RIGOPOULOS, D.; PAPANAGIOTOU, V.; DANIEL III, R.; PIRACCINI, B. M. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. **Mycoses**, Berlin, v.60, p. 6-10, 2017. <https://doi.org/10.1111/myc.12542>

ROMASZKIEWICZ, A.; BYKOWSKA, B.; ZABLOTNA, M.; SOBJANEK, M.; SLAWIŃSKA, M.; NOWICKI, R. J. The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients. **Adv Dermatol Allergol**, Poznań, v. 35, n. 3, p. 309-313, 2018. <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.68299>

SCHONS, K. R. R.; MURUSSI, N.; NEUMAIER, W.; KNOB, C. F.; BEBER, A. A. C.; MONTICIELO, O. A. Nail psoriasis: a review of the literature. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 312-7, 2014. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142633>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase**: guias de avaliação e tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de dermatologia, 2012.

SOUZA, L. W. F.; SOUZA, S. V. T.; BOTELHO, A. C. C. Endonyx toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.88, n.6, Rio de Janeiro, 2013. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132180>

SZEPIETOWSKI, J. C.; SALOMON, J. Do fungi play a role in psoriatic nails?. **Mycoses**, Berlin, v. 50, p. 437-442, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01405.x>

TABASSUM, S.; RAHMAN, A.; AWAN, S.; JABEEN, K.; FAROOQI, J.; AHMED, B.; MASOOD, S.; MEMON, M.; RASHID, A.; SOOMRO, M. R.; SAMDANI, A. J.; NAVEED, S.; KAPADIA, N. Factors associated with onychomycosis in nail psoriasis: a multicenter study in Pakistan. **Int J Dermatol**, Oxford, v. 58, n. 6, p. 672-678, 2019. <https://doi.org/10.1111/ijd.14364>

TINTLE, S. J.; GOTTLIEB, A. B. Psoriatic arthritis for the dermatologist. **Dermatol Clin**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 127-148, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.09.010>

TSENTEMEIDOU, A.; VYZANTIADIS, T-A.; KYRIAKOU, A.; SOTIRIADIS, D.; PATSATSI, A. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. **Mycoses**, Berlin, v. 60, p. 830–835, 2017. <https://doi.org/10.1111/myc.12681>

VELASQUEZ-AGUDELO, V.; CARDONA-ARIAS, J. A.; Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. **BMC Infect Dis**, London, v. 17, p. 1-11, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2258-3>

VENTURA, A.; MAZZEO, M.; GAZIANO, R.; GALLUZZO, M.; BIANCHI, L.; CAMPIONE, L. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. **Drug Des Devel Ther**, Auckland, v. 11, p. 2527-2535, 2017. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S136986>

VERRIER, J.; MONOD, M. Diagnosis of dermatophytosis using molecular biology. **Mycopathologia**, Dordrecht, v. 187, p. 193-202, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0038-z>

WEINBERG, J. M.; KOESTENBLATT, E. K.; TUTRONE, W. D.; TISHLER, H. R.; NAJARIAN, L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.49, p.193-197, 2003. [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)01480-4](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)01480-4)

WILSMANN-THEIS, D.; SAREIKA, F.; BIEBER, T.; SCHMID-WENDTNER, M-H.; WENZEL, J. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Oxford, v. 25, n. 2, p. 235-237, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03704.x>

ZAITZ, C.; CAMPBELL, I.; MARQUES, S. A.; RUIZ, R. L. B.; FRAMIL, V. M. S. **Compêndio de Micologia Médica**, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.

ZANARDI, D.; NUNES, D. H.; PACHECO, A. S.; TUBONE, M. Q.; SOUZA FILHO, J. J. Evaluation of the diagnostic methods of onychomycosis. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.83, p.119-124, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000200003>

ZISOVA, L.; VALTCHEV, V.; SOTIRIOU, E.; GOSPODINOV, D.; MATEEV, G. Onychomycosis in patients with psoriasis – a multicentre study. **Mycoses**, Berlin, v. 55, p. 143-7, jul 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02053.x>

APÊNDICE

APÊNDICE A - Ficha de Avaliação

Ficha de Avaliação

Código: _____ Data da avaliação: __/__/__

Data de nascimento: __/__/__ Sexo: () F () M

Escolaridade: () Nenhuma () Ensino fundamental incompleto

() Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto

() Ensino médio completo () Superior incompleto () Superior completo

Renda mensal: () até R\$1760 () R\$ 1760 a 3720 () R\$ 3720 a 8800

() R\$ 8800 a 17600 () mais que R\$ 17600

Profissão: _____ Tempo nessa ocupação: _____

Manifestação: () Psoríase () Artrite Psoriásica () Ambas

Tempo de início da doença: _____

Tratamento: () Corticóides tópicos () Corticóides sistêmicos () Calcipotriol

() Metotrexato () Leflunomida () Acitretina () Ciclosporina

() Imunobiológicos _____

() Outros _____

Tempo de início das manifestações ungueais: _____

Comorbidades: _____

História de traumatismos em unhas: () Sim () Não

Diagnóstico prévio de micose: () Sim () Não Onde: _____

Uso prévio de antifúngicos: () S () N

Tópicos () Sistêmicos ()

Quais: _____

Duração de uso: _____

Uso prévio de outros produtos em unhas: () S () N

Quais: _____

Duração de uso: _____

Unhas acometidas: _____



Comentários: _____

Nível de satisfação com as unhas: _____



Resultado pesquisa micológica direta: _____

Resultado cultura para fungos: _____

Resultado histomicrobiologia: _____

Data das coletas: __/__/__

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “**Ocorrência de onicomiose em pacientes psoriásicos com alterações ungueais nos Serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro Alves, Reginaldo dos Santos Pedroso, José Joaquim Rodrigues, Roberto Ranza e Tomaz de Aquino Moreira.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender se há maior frequência de micoses em unhas alteradas de pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica. Para isso desejamos coletar raspado e fragmento das unhas para análise laboratorial.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro Alves ou José Joaquim Rodrigues ou Roberto Ranza ou Tomaz de Aquino Moreira e coletado durante consulta nos ambulatórios de Psoríase e Artrite Psoriásica do Hospital de Clínicas de Uberlândia.

Na sua participação você será submetido a um questionário e coleta de raspado e fragmento de unha com posterior envio para análise laboratorial.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em identificação do paciente, porém com a codificação dos prontuários e o compromisso de sigilo entre os profissionais envolvidos esse risco é minimizado. Durante a coleta dos materiais poderá haver dor, sangramento ou infecção no local, porém a possibilidade de ocorrerem é pequena e serão prontamente tratados se necessário. Os benefícios serão mais informações sobre o assunto para a comunidade científica em geral, assim como contribuir para mais conhecimento sobre a sua doença o que possibilitaria melhor manejo no futuro.

Após a execução do exame pelo laboratório, todo material coletado será descartado, conforme é feito de rotina no serviço.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Núbia Carvalho Pena de Oliveira Praeiro Alves, residente do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia, situado à Rua Pará, 1720, Umuarama, Uberlândia/MG (local onde foi o seu atendimento) ou pelo telefone (34) 3218-2761.

Poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Nome do pesquisador (letra de forma)

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Nome do participante da pesquisa (letra de forma)

Assinatura do participante da pesquisa

Uberlândia, __/__/__

Responsável Legal (se aplicável):

Certifico que, de acordo com a lei aplicável, sou o responsável legal do participante identificado acima, e que estou autorizado a assinar este termo de consentimento para sua participação no estudo descrito acima.

Nome do responsável legal (letra de forma)

Assinatura do responsável legal

Uberlândia, __/__/__

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ocorrência de onicomicose em pacientes psoriásicos com alterações ungueais

Pesquisador: Reginaldo dos Santos Pedroso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64239317.2.0000.5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.088.875

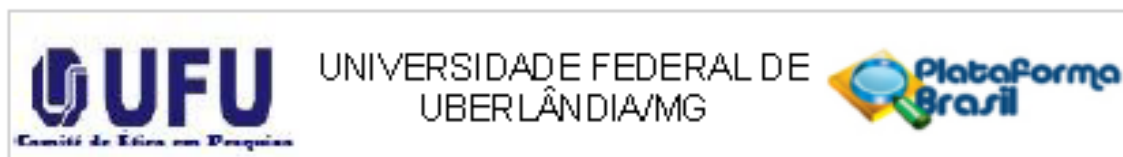
Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 1.990.110, de 29 de Março de 2017.

Conforme apresenta o protocolo: "A psoríase e a artrite psoriásica são doenças de base imunológica, crônicas e recidivantes com diferentes graus de gravidade. A psoríase acomete predominantemente a pele e a artrite psoriásica as articulações, principalmente das mãos e dos pés. Os pacientes psoriásicos podem ter envolvimento das unhas em 50 a 80% dos casos, podendo chegar a 85% nos pacientes com doença articular. O aspecto mais frequente de acometimento são as depressões cupuliformes, também chamadas de pittings ungueais, porém outras alterações frequentes são onicólise e hiperqueratose subungueal que trazem grande dificuldade para a diferenciação com as onicomicoses pela semelhança do quadro clínico. A relação entre psoríase e onicomicose é controversa na literatura. Há estudos que demonstram um aumento da ocorrência das micoses em unhas de psoriásicos devido à perda da barreira protetora e assim um favorecimento da proliferação fúngica. Outros acreditam que o aumento do turnover causado pela psoríase, com crescimento rápido e descamação das unhas, seria um fator que dificultaria a proliferação de fungos.

Justificativa: Esse trabalho justifica-se pela necessidade de levantamento de mais dados sobre o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus São Mônica
Bairro: São Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 Email: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer - 2.033/15

assunto, traçar o panorama local e identificar os fungos mais comuns nos serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia, permitindo, assim, manejo adequado e direcionado para a doença e possibilitando para que haja contribuição para a melhor qualidade de vida do paciente, refletida em melhora da autoestima.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a ocorrência de onicomicose em pacientes com alterações ungueais com diagnóstico de psoríase e artrite psoriásica atendidos nos serviços de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia.

Objetivo Secundário:

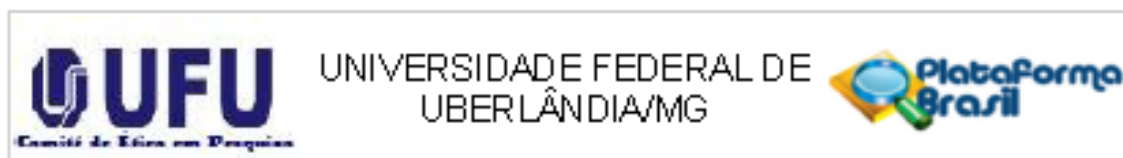
- Verificar a frequência de onicomicoses em pacientes com alterações ungueais com diagnóstico de psoríase e artrite psoriásica;
- Identificar os agentes fúngicos em unhas de pacientes diagnosticados com onicomicose;
- Relacionar a ocorrência de onicomicose em pacientes em tratamento da doença psoriásica em relação aos pacientes virgens de tratamento e também em relação aos diferentes imunossupressores utilizados;
- Comparar a frequência de onicomicose em pacientes com artrite e naqueles que só possuem lesões de pele;
- Identificar o nível de satisfação dos pacientes com suas unhas de acordo com a escala de faces de Wong Baker adaptada (WONG-BAKER FACES FOUNDATION, s.d.).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Há risco em relação à identidade dos pacientes, mas considerando a forma como será conduzido o estudo, através de ficha codificada para não identificação direta dos prontuários, e que os pesquisadores se comprometem com o sigilo profissional, este risco se reduz a próximo de zero. Em relação à coleta dos raspados e fragmentos de unha, são procedimentos realizados em consultório, sem necessidade de anestesia local por serem rápidos e superficiais. Há risco de dor e sangramento leves durante a coleta que serão manejados com o uso de analgésicos e compressão local caso necessário. O risco de distrofia ungueal é inexistente pois não haverá coleta próxima à matriz da unha, mas sim na região distal da lâmina. O risco de infecção após coleta também é mínimo, pois o procedimento será realizado por

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco 11A, sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 Email: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer - 2.033.015

profissionais treinados, após antissepsia local e com utilização de materiais estéreis. Caso ocorra, os pacientes serão prontamente tratados com antibióticos tópicos ou sistêmicos.

Benefícios: Já os benefícios serão os conhecimentos científicos teóricos e práticos gerados sobre a relação de onicomicoses e doença psoriásica no Hospital de Clínicas de Uberlândia, identificação dos fungos mais prevalentes, possibilidade de ajuste no manejo terapêutico e melhora na satisfação dos pacientes com suas unhas. Consequentemente, tais informações poderão ser usadas pela comunidade científica em geral em benefício dos pacientes motivando a pesquisa micológica em unhas alteradas de pacientes psoriásicos. Tal fato poderia acarretar o correto tratamento desses pacientes, melhorando qualidade de vida e também poupando gastos ao sistema de saúde, visto que o tratamento da psoríase pode ser altamente dispendioso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 1.990.110, de 29 de Março de 2017, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Janeiro de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco 11A*, sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 Email: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer - 2.033/2017

O CEPAUFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEPAUFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

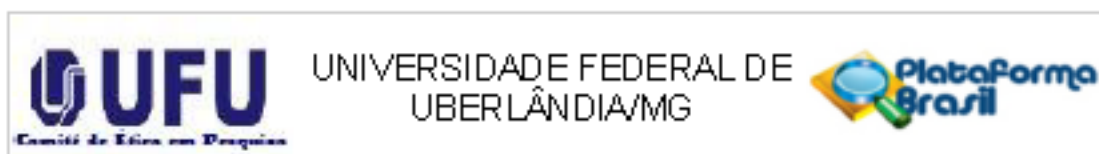
Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|-----------------------------|------------|-------|----------|
| Informações | PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P | 10/04/2017 | | Aceito |

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer - 2.030.375

| | | | | |
|---|------------------------------------|------------------------|--|--------|
| Básicas do Projeto | ETO_852183.pdf | 18:15:11 | | Aceito |
| Outros | Pendencias.pdf | 10/04/2017 18:13:00 | NUBIA CARVALHO PENA DE OLMEIRA PRAEIRO ALVES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Nubia_Carvalho_Projeto_versao2.pdf | 10/04/2017 18:12:01 | NUBIA CARVALHO PENA DE OLMEIRA PRAEIRO ALVES | Aceito |
| T.CLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | T.CLE_NubiaCarvalho_versao2.pdf | 10/04/2017 18:11:20 | NUBIA CARVALHO PENA DE OLMEIRA PRAEIRO ALVES | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_Compromisso.pdf | 28/01/2017 15:22:31 | NUBIA CARVALHO PENA DE OLMEIRA PRAEIRO ALVES | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_Rosto.pdf | 28/01/2017 15:21:36 | NUBIA CARVALHO PENA DE OLMEIRA PRAEIRO ALVES | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 29 de Maio de 2017

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus São Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)329-4131 Fax: (34)329-4335 E-mail: cnp@prop.ufu.br