

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM  
MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA APLICADAS**

**ANA PAULA MARTINS XAVIER**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DERMATOFITOSSES  
UNGUEAIS DE UM LABORATÓRIO DE MICOLOGIA NO RIO DE JANEIRO  
DE 2002 A 2007**

**Niterói  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANA PAULA MARTINS XAVIER

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DERMATOFIToses  
UNGUEAIS DE UM LABORATÓRIO DE MICOLOGIA NO RIO DE JANEIRO  
DE 2002 A 2007**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas, nível Mestrado, da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas. Área de Concentração: Micologia.

Orientador: Prof. Dr. JEFERSON CARVALHAES DE OLIVEIRA

Niterói  
2009

X3 Xavier, Ana Paula Martins  
Perfil epidemiológico de pacientes com dermatofitoses  
ungueais de um laboratório de micologia no Rio de Janeiro de  
2002 a 2007 / Ana Paula Martins Xavier.-Niterói: [ s.n.], 2009.  
79 f.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,  
2009

1. Onicomicose. 2. Arthrodermataceae. 3. Trichophyton. 4.  
Epidemiologia. I. Título.

CDD 616.969

ANA PAULA MARTINS XAVIER

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DERMATOFITOSSES  
UNGUEAIS DE UM LABORATÓRIO DE MICOLOGIA NO RIO DE JANEIRO  
DE 2002 A 2007**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas, nível Mestrado, da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas. Área de Concentração: Micologia.

Aprovada em 03 de abril de 2009.

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. Adauto José Gonçalves Araújo  
ENSP/IOC

---

Dr<sup>a</sup> Loan Towersey  
UNIFESO

---

Prof. Dr. Otilio Machado Pereira Bastos  
UFF

Niterói  
2009

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu esposo, Paulo, pelo carinho, compreensão durante minha ausência parcial, apoio e paciência na elaboração desse trabalho. Obrigada por me estimular a dar este grande passo e estar ao meu lado me encorajando em todos os momentos.

A minha filha, Isabella, pelo amor e motivação para a conclusão desta dissertação.

Aos meus mestres: meu pai e minha mãe, exemplos de vida, garra e determinação. Obrigada pelo carinho, amor incondicional e por fazerem meus sonhos se realizarem.

Aos meus familiares que mesmo distantes me apoiaram e incentivaram em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por ter me dado sabedoria, entendimento e perseverança para superar os obstáculos.

Ao Prof. Dr. Jeferson Carvalhaes de Oliveira, orientador desta dissertação, pelo conhecimento, oportunidade, incentivo constante e empenho. Agradeço a participação com sugestões e correções que fizeram com que concluíssemos este trabalho.

Ao Prof. Dr. Otílio Machado Pereira Bastos pela revisão final da dissertação e sugestões.

Aos membros da Banca Examinadora pela disponibilidade para realizar a avaliação deste trabalho, proporcionando discussões, sugestões que servirão para crescimento, aprendizado e incentivo à pesquisa.

Ao Laboratório de Investigação em Dermatologia (ID) pelo fornecimento dos dados.

À Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela disponibilidade em realizar a análise estatística, pelas sugestões e busca de resultados.

Aos coordenadores e professores do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional e pessoal, conhecimento e estímulo.

À Prof<sup>a</sup> Vera Lúcia da Silva Ribeiro e Prof<sup>a</sup> Kátia Maria Nunes Simões pelo apoio, dedicação, experiência e ensinamentos.

Aos colegas do PPGMPA pelos momentos compartilhados durante o curso.

Às funcionárias e estagiárias do Laboratório de Micologia Humana e Veterinária da UFF pelo apoio, colaboração e amizade.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração desta dissertação.

## RESUMO

As onicomicoses causadas por dermatófitos são comuns em várias partes do mundo e apresentam frequências variadas de acordo com a localização, condições climáticas, movimentos migratórios e a população estudada. Os dermatófitos são fungos ubíquos, queratinofílicos, sendo *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* os principais agentes etiológicos implicados em onicomicoses na atualidade. O objetivo deste trabalho foi verificar o perfil epidemiológico dos pacientes com onicomicoses causadas por dermatófitos atendidos no serviço de micologia de um laboratório clínico e avaliar os fatores de risco associados. O estudo consistiu no levantamento de dados coletados das fichas de identificação pré-existentes de pacientes com suspeita de onicomicoses atendidos no Laboratório de Investigação em Dermatologia situado na Tijuca, no Rio de Janeiro, Brasil, entre janeiro de 2002 e agosto de 2007. As amostras foram submetidas à confirmação diagnóstica por exame direto e cultura. Os resultados mostraram que as onicomicoses por dermatófitos foram diagnosticadas em 583 amostras clínicas, representando 32,39% dos casos, 64,79% homens e 35,21% mulheres, sendo a faixa etária mais prevalente de 41 a 50 anos. O exame direto mostrou-se positivo em 91,3% das amostras, sendo as hifas hialinas e artroconídios as estruturas mais evidenciadas. Os dermatófitos foram predominantemente isolados nas unhas dos pés (98,5%), tendo a unha do hálux como localização preferencial. As espécies antropofílicas (73,2%) foram as mais envolvidas, sendo *T. rubrum* o mais isolado. Foi concluído que as onicomicoses predominaram em indivíduos do sexo masculino, com idades variando de 31 a 60 anos, nos pés e tendo como principal agente etiológico *T. rubrum*.

Palavras-chave: onicomicose; dermatófitos; *Trichophyton*; epidemiologia.

## ABSTRACT

The onychomycosis caused by dermatophytes are common in several parts of the world and present varied frequencies according to the location, to the weather conditions, to the migration movements and to the observed population as well. The dermatophytes are ubiquitous fungus, keratinophilic, having *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* as the main etiologic agents in onychomycosis nowadays. The objective of this paper was to verify the epidemiological profile of the patients who have onychomycosis caused by dermatophytes assisted on the mycology service in a clinical laboratory and evaluate the risk factors associated. The study consisted of the survey of data collected on the pre-existed records of identification of patients suspect of having onychomycosis assisted at the Laboratory of Investigation on Dermatology, Tijuca, in the city of Rio de Janeiro, Brazil between January/2002 and August/2007. The samples were submitted to diagnostic confirmation by direct exam and culture. The results showed that the onychomycosis caused by dermatophytes were diagnosed in 583 clinical samples, representing 32,39% of the cases, in 368 men (64,79%) and 200 women (35,21%), being the group age between 41 and 50 years old the one that prevailed. The direct exam showed positive in 91,3% of the samples, with the hyaline hyphae and arthroconidia the most observed structures. The dermatophytes were mainly isolated in the toenails (98,5%), having the nail of the hallux as the preferable location. The anthropophilic species (73,2%) were the most involved ones, and *T. rubrum* the most isolated agent. It was concluded that the onychomycosis were mainly diagnosed in male individuals, with the ages varying from 31 up to 60 years old, in their feet and having *T. rubrum* as the main agent.

Keywords: onychomycosis; dermatophytes; *Trichophyton*; epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1- Diagrama de uma secção sagital de unha de um quirodáctilo, indicando suas estruturas, f. 5
- Gráfico 1- Frequência de onicomicoses em grupos de agentes etiológicos diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 38
- Gráfico 2 - Histograma das frequências etárias dos pacientes atendidos no Laboratório ID situado na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 40
- Gráfico 3 - Frequência do número de pacientes distribuídos por faixa etária segundo o sexo atendido no Laboratório ID situado na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 41

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Composição química da unha, f. 7

Tabela 1 - Distribuição do número de pacientes com aparência anormal das unhas atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007 segundo a idade, f. 42

Tabela 2 – Resultado dos exames micológicos realizados nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 43

Tabela 3 – Frequência dos dermatófitos relacionados com seu habitat natural nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes do sexo feminino e masculino atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 44

Tabela 4 – Frequência dos dermatófitos relacionados com o sítio anatômico nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 45

Tabela 5 – Agentes etiológicos associados à onicomicoses dos pés e mãos nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 46

Tabela 6 – Frequência dos agentes etiológicos associados a onicomicoses dos pés e mãos nos pacientes do sexo feminino e masculino atendidos no Laboratório ID entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 47

Tabela 7 – Distribuição das características dos pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007 segundo o resultado da cultura, f. 49

Tabela 8 – Modelo logístico na determinação de cultura positiva de acordo com as características dos pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007, f. 50

## SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT .....	vii
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
1.1. MORFOFISIOLOGIA DA UNHA.....	4
1.1.1. Anatomia .....	4
1.1.2. Fisiologia .....	6
1.2. ONICOMICOSSES.....	8
1.2.1. Classificação das formas clínicas.....	8
1.2.2. Fatores predisponentes ou agravantes .....	10
1.3. ONICOMICOSSES POR DERMATÓFITOS .....	12
1.4. TRANSMISSÃO DAS ONICOMICOSSES .....	17
1.5. PATOGENIA DAS ONICOMICOSSES .....	18
1.6. FREQUÊNCIA DAS ONICOMICOSSES POR DERMATÓFITOS.....	21
1.7. DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO .....	22
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>27</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
3.1. GERAL.....	28
3.2. ESPECÍFICO .....	28
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
4.1. DESENHO DO ESTUDO.....	29
4.2. EXAME MICOLÓGICO .....	32
4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>65</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>70</b>
9.1. FICHA DE IDENTIFICAÇÃO .....	71
9.2. MODELO DA FICHA DE COLETA DE DADOS.....	72

## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o número de pacientes suscetíveis aos mais variados tipos de infecções fúngicas tem aumentado significativamente. No caso das onicomicoses, tem sido observado que uma grande parcela da população mundial é acometida por esta patologia, principalmente, na faixa etária de 40 a 60 anos. Muitas são as razões que contribuem para este incremento, tais como: aumento da população suscetível (imunodeprimidos, idosos e diabéticos); uso prolongado de calçados fechados; contato com animais domésticos; maior cuidado com relação às unhas; maior participação em atividades esportivas; a existência prévia de outras patologias ou condições imunodepressoras que facilitam estas infecções e a melhora no diagnóstico clínico e laboratorial (SCHER, 1996; JAFFE, 1998; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ESCOBAR & CARMONA-FONSECA, 2003; ZANARDI et al., 2008).

Onicomicose é uma infecção fúngica que acomete as unhas e é considerada uma das onicopatias mais frequentes no mundo, estimando-se que sua prevalência alcance, 15 a 40% de todas as patologias ungueais. Nos Estados Unidos, 20% da população com idade entre 40 e 60 anos é acometida por onicomicoses, sobretudo os idosos. É incluída no grupo das micoses de pele – dermatomicoses -, embora seja, usualmente, considerada uma micose superficial (JAFFE, 1998; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; ZANARDI et al., 2008).

As micoses ungueais são, genericamente, conhecidas como onicomicoses, apesar de existirem recomendações de nomenclatura para tais patologias propostas pela Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (“International Society for Human and Animal Mycology”), que estabelece diferentes denominações

dependendo do agente etiológico envolvido: *tinea unguium* quando causadas por dermatófitos; oníquia refere-se às lesões causadas por leveduras ou candidose ungueal quando for por leveduras do gênero *Candida* spp. e, ainda, micose ungueal no caso de fungos filamentosos oportunistas ou não dermatófitos. (LÓPEZ-JODRA & TORRES-RODRÍGUEZ, 1999; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000).

A denominação *tinea unguium* para onicomicoses causadas por dermatófitos foi proposta pelo dermatologista francês Raymond Sabouraud em 1910, quando realizava uma descrição clínica e micológica das enfermidades produzidas por este grupo de fungos (VALENTÍ, 1996).

Atualmente, tenta-se cada vez mais desmitificar a condição de que as onicomicoses sejam apenas um problema estético, por afetar a aparência das unhas, pois o impacto gerado por esta desordem vai muito além disto, podendo gerar consequências de ordem física, psicossocial e ocupacional para os indivíduos acometidos. Acarretam diversos transtornos, tais como: limitar a capacidade funcional dos dedos acometidos, de maneira a restringir as atividades rotineiras e/ou profissionais dos indivíduos, atuar como reservatório do fungo, e ainda, gera consequências psicossociais, tais como redução da autoestima, depressão, constantes constrangimentos, discriminação social e receio em situações íntimas. Estas desordens são consideradas as onicomicoses mais difíceis de diagnosticar e tratar. (SCHER, 1996; JAFFE, 1998; LÓPEZ-JODRA & TORRES-RODRÍGUEZ, 1999; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Apesar de serem negligenciadas, até mesmo pelo próprio indivíduo, por total desconhecimento do risco que proporcionam a sua saúde, diversos estudos demonstram que as onicomicoses são desordens importantes e com elevada morbidade, que envolvem custos significativos por conta do diagnóstico e do tratamento, podendo afetar o bem-estar de seus portadores e interferir de maneira considerável nas relações sociais e nas atividades ocupacionais e recreativas, por reduzir a mobilidade e a atividade social, além de acarretar um impacto negativo na qualidade de vida, podendo ser consideradas um crescente problema de saúde pública (ELEWSKI, 1998; LÓPEZ-JODRA & TORRES-RODRÍGUEZ, 1999; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ELEWSKI et al. 2002; ESCOBAR

& CARMONA-FONSECA, 2003).

## 1.1. MORFOFISIOLOGIA DA UNHA

### 1.1.1. Anatomia

O estudo das unhas e de suas patologias desperta o interesse de pesquisadores desde os primórdios da medicina. Portanto, para um perfeito entendimento do mecanismo fisiopatológico das onicomicoses é necessário o conhecimento da anatomia das unhas.

O termo unha, derivado do latim *ungula*, diminutivo de *unguis*, significa lâmina dura semitransparente que reveste a extremidade dorsal dos dedos das mãos e pés (RIBEIRO et al., 1995).

O desenvolvimento do aparelho ungueal a partir da epiderme primitiva ocorre entre a 9<sup>o</sup> e a 24<sup>o</sup> semana de vida intra-uterina. Por volta da 17<sup>o</sup> semana a matriz está formada e na 24<sup>o</sup> semana completa-se a formação da primeira placa ungueal. O processo de formação desta última estrutura envolve o achatamento das células basais da matriz, a fragmentação dos núcleos e a condensação do citoplasma (BARAN et al., 2000).

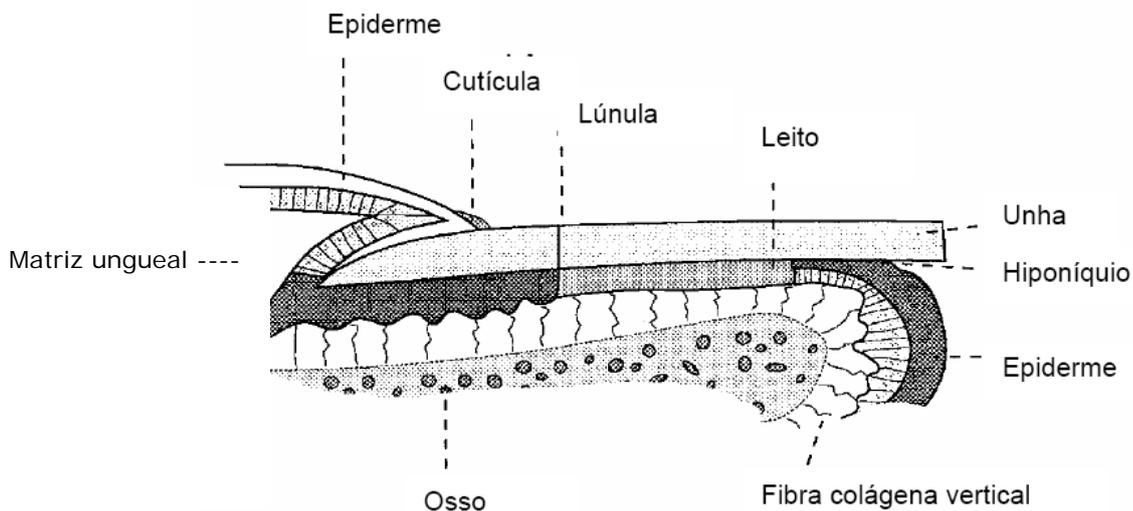
As unhas são importantes anexos epidérmicos definidos como estruturas endurecidas da camada córnea da epiderme, aplicadas sobre a superfície dorsal das falanges terminais dos dedos das mãos e dos pés (GARDNER et al., 1988).

As principais estruturas ungueais são (Figura 1):

- Placa ungueal: placa retangular semitransparente e dura onde, normalmente, o maior eixo nas unhas das mãos é o longitudinal e nas unhas dos pés o transversal. Forma uma estrutura convexa em ambos os eixos com três margens aderidas aos tecidos moles e ao leito ungueal, recobrimdo a parte distal das falanges. A parte visível da unha termina com uma zona branca denominada borda livre;
- Bordas ungueais: dobras cutâneas ao redor da placa ungueal, no total de três

bordas ungueais, duas laterais e uma proximal;

- Cutícula: margem distal da borda ungueal proximal. É uma prega ou um prolongamento da camada córnea da epiderme;
- Matriz ungueal: constituída por células córneas anucleadas organizadas em um estrato compacto e duro, responsável pela produção da lâmina ungueal;
- Lúnula: parte esbranquiçada e opaca distal visível da matriz;
- Leito ungueal: zona rósea abundantemente vascularizada e observada através da placa ungueal translúcida em posição distal à lúnula;
- Hiponíquio: espaço contínuo com a epiderme e mais espesso, que se estende sob a placa ungueal e a bordo livre da unha (GARDNER et al., 1988; BARAN et al., 2000).



**Figura 1** – Diagrama de uma secção sagital de unha de um quirodáctilo, indicando suas estruturas (ACHTEN & PARENT, 1983).

### 1.1.2. Fisiologia

O crescimento ungueal envolve considerável síntese protéica, sendo intenso e complexo desde os processos iniciais de formação e contínuo ao longo da vida, graças a um processo de proliferação e diferenciação de células epiteliais da matriz da unha, que gradualmente se queratinizam para formar a camada córnea (RIBEIRO et al., 1995; DANGELO & FATTINI, 1998). Sua taxa de crescimento varia conforme a localização, sendo que as unhas das mãos crescem em comprimento em torno de 2 a 3 mm por mês, levando, aproximadamente, 6 meses para a sua troca, enquanto as unhas dos pés crescem mensalmente 1 mm, levando entre 12 e 18 meses para a troca (BARAN et al., 2000).

As variações de crescimento são influenciadas por fatores fisiológicos dependentes de idade e sexo; pela atividade exercida, principalmente, relacionadas ao tamanho dos dedos e a habilidade manual destra ou sinistra; pelo ritmo circadiano; pelo clima; pelas patologias onde se destacam as onicomicoses ou doença vascular periférica e por outros fatores individuais. Diversas condições provocam aceleração da taxa de crescimento, tais como obesidade, infância, dia, onicólise e sexo masculino, entretanto, existem outras, como noite, febre, neonatos, idosos e sexo feminino, as quais provocam a desaceleração desta taxa (RIBEIRO et al., 1995; ELEWSKI, 1998; BARAN et al., 2000).

Com o avanço da idade, a estrutura normal das unhas sofre alterações na coloração, espessura, forma e flexibilidade (TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000).

As unhas saudáveis apresentam diversas funções dentre elas: barreira protetora entre o meio externo e o interno das sensíveis extremidades digitais; as unhas dos pés essenciais ao próprio equilíbrio e as unhas das mãos responsáveis pela coordenação motora normal, percepção sensorial, destreza manual e manipulação fina; excelentes ferramentas para agarrar e segurar objetos; elementos estéticos e, ainda, refletem doenças e condições graves cutâneas ou de outros sítios histológicos através de suas alterações (JAFFE, 1998; BARAN et al., 2000; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000).

As unhas são compostas por queratina e apresentam uma variada composição química, descrita quadro 1, sendo constituídas por, aproximadamente, 10% de água, diversos aminoácidos, minerais e baixo teor de lipídios. Rica em cálcio, encontrado sob a forma de fosfato em cristais de hidroxiapatita numa concentração dez vezes maior que a encontrada nos cabelos. Outros minerais também fazem parte de sua composição, tais como: cobre, manganês, zinco e ferro. Sua capacidade de reter líquidos é pequena, o que a torna mais sensível à desidratação e aos danos causados por choques e tensões (RIBEIRO et al., 1995).

A flexibilidade da lâmina ungueal é dada pela grande quantidade de fosfolipídios, enquanto que a dureza é proporcionada pela elevada quantidade de matriz protéica com alto teor de enxofre, que varia mais ou menos entre 3,2% a 5%, estando na forma de aminoácido cisteína, contrastando com a queratina mais suave da epiderme. Portanto, vem sendo desmitificado por diversos autores, o fato da quantidade de cálcio estar relacionada à resistência das unhas, uma vez que já comprovaram ser a quantidade elevada de enxofre que permite a adesão das moléculas de queratina umas as outras, bem como o cálcio atuar como fator complementar (RIBEIRO et al., 1995).

AMINOÁCIDOS	LIPÍDIOS	MINERAIS
Lisina 3%	Variam entre 0,15-0,76% estando representados principalmente pelo colesterol.	Fósforo $1,2 \times 10^{-3} / 4,9 \times 10^{-3}$
Metionina 2,5%		Cálcio $9,4 \times 10^{-3} / 5,9 \times 10^{-1}$
Arginina 10%		Zinco $1,16 \times 10^{-3} / 4,9 \times 10^{-2}$
Triptofano 1,1%		Magnésio $2,3 \times 10^{-3} / 1,1 \times 10^{-2}$
Histidina 0,59%		Cobre $9,4 \times 10^{-4} / 8,1 \times 10^{-3}$
Fenilalanina 2,5%		Ferro $1,8 \times 10^{-3} / 6,5 \times 10^{-3}$
Cisteína 3%		Sílica $1,7 \times 10^{-1} / 5,4 \times 10^{-1}$
Tirosina 4%		Chumbo $9,7 \times 10^{-11} / 2,4 \times 10^{-2}$
ÁGUA 7-12%		Prata $4,8 \times 10^{-8} / 6,5 \times 10^{-7}$ Alumínio $4,5 \times 10^{-11} / 5,3 \times 10^{-8}$

**Quadro 1** – Composição química da unha (ACHTEN & PARENT, 1983).

## 1.2. ONICOMICOSSES

Onicomicose, termo originado do grego (onychos = unhas e mycosis = infecção por fungos), é definida como micose que acomete as unhas tanto dos pododáctilos quanto dos quirodáctilos, caracterizadas por apresentar onicólise, hiperqueratose, alteração da cor e distrofia, algumas vezes cursando com dor, odor e alterações permanentes da lâmina ungueal (ELEWSKI, 1998; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

As onicomicoses podem ser superficiais ou subungueais, difusas ou parciais, e ainda, primárias ou secundárias. Os fungos podem penetrar no aparelho ungueal por diferentes vias: subungueal distal, superficial e subungueal proximal, sendo o critério de classificação das formas clínicas de onicomicose baseado neste padrão de invasão do fungo na placa ungueal (ELEWSKI, 1996; BARAN et al., 2000).

### 1.2.1. Classificação das formas clínicas

Segundo alguns autores as onicomicoses são classificadas em quatro tipos clínicos específicos de alterações: onicomicose subungueal distal e lateral; onicomicose subungueal proximal; onicomicose superficial branca e onicomicose distrófica total (ELEWSKI, 1998; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

A onicomicose subungueal distal e lateral (“Distal and Lateral Subungueal Onychomycosis” - DLSO) é a forma mais frequente, representando aproximadamente 90% dos casos. O início desta invasão se faz pela camada córnea do hiponíquio e na borda distal e lateral da lâmina ungueal, estendendo-se de forma lenta e progressiva até o setor proximal da unha. As unhas acometidas apresentam hiperqueratose subungueal, onicólise e alterações de coloração variando de amarela, marrom, negra até verde, frequentemente, observada nos pés. Os agentes que predominam nesta forma clínica são os dermatófitos, principalmente *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (BARAN et al., 2000; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; ZANARDI et al., 2008).

A onicomicose subungueal proximal (“Proximal Subungueal Onychomycosis” -

PSO) é uma forma clínica relativamente incomum, iniciada pela invasão do estrato córneo da dobra ungueal proximal e, subsequentemente, na lâmina ungueal. As unhas apresentam inflamação inicial na dobra ungueal, hiperqueratose, estriações e fragmentação da zona proximal. É observada em maior freqüência nas unhas das mãos, sendo resultado, principalmente, de infecção por *Candida* spp. Os dermatófitos são agentes pouco freqüentes, mas existindo relatos de casos envolvendo *Trichophyton rubrum* como agente etiológico deste tipo de onicomicose em pacientes imunocomprometidos, sendo esta forma clínica considerada um marcador de imunodepressão (ELEWSKI, 1998; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; ZANARDI et al., 2008).

Alguns autores dividem a onicomicose subungueal proximal em duas variedades distintas: onicomicose branca subungueal proximal ocasionada, principalmente, por dermatófitos, geralmente, associada a estados de imunodeficiência, e onicomicose secundária à paroníquia provocada por leveduras do gênero *Candida*. Esta paroníquia é favorecida pelo constante manuseio de água o que gera grande umidificação cutânea e maior gravidade das lesões traumáticas, agravada pelo hábito de frequentar manicures e perpetuada por candidíase vaginal (BARAN et al., 2000).

A onicomicose superficial branca (“Superficial White Onychomycosis” - SWO) é menos comum que o tipo subungueal distal e lateral, representa de 2% a 5% das onicomicoses dermatofíticas. É caracterizada por manchas superficiais brancas com bordas distintas que coalescem denominadas “ilhas brancas”. A placa ungueal é diretamente invadida, tornando-se enrugada e quebradiça. Os principais agentes envolvidos são os dermatófitos do gênero *Trichophyton*, em especial *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, mas também *T. rubrum* pode estar envolvido, além de diversos fungos não dermatófitos, incluindo os gêneros *Acremonium*, *Aspergillus* e *Fusarium* (ELEWSKI, 1998; BARAN et al., 2000; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; ZANARDI et al., 2008).

A onicomicose distrófica total (“Total Dystrophic Onychomycosis” - TDO) caracterizada pela destruição difusa da lâmina ungueal, frequentemente,

considerada o estágio final de intensa infecção dermatofítica e, ocasionalmente, observada em pacientes com candidíase mucocutânea crônica. Muitos autores consideram este tipo como resultado da evolução de qualquer uma das formas clínicas citadas acima em que a placa ungueal torna-se frágil e esfarelada, e em alguns casos, sendo verificado o acometimento da matriz ungueal (ELEWSKI, 1998; BARAN et al., 2000; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; ZANARDI et al., 2008).

### **1.2.2. Fatores predisponentes ou agravantes**

Vários fatores e/ou condições são apontados para explicar o aumento da ocorrência de onicomicoses. As situações facilitadoras de maior destaque são: idade do paciente, doenças preexistentes ou condição imunossupressora e fatores ambientais e culturais (JAFFE, 1998; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

A idade avançada do paciente é uma variável importante, pois com o decorrer dos anos há uma redução gradual na função de defesa do sistema imune, um decréscimo na taxa de crescimento da lâmina ungueal e um aumento na possibilidade de traumas e outras agressões nas unhas, além de uma maior tendência ao desenvolvimento de patologias debilitantes crônicas, tais como *diabetes mellitus* e insuficiência circulatória periférica (ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

As patologias sistêmicas preexistentes como doenças autoimunes, alcoolismo crônico, artrite reumatóide, psoríase e endocrinopatias, com destaque para o *diabetes mellitus* devido ao risco de associação com três infecções bacterianas secundárias, tais como: erisipela, gangrena gasosa e a possibilidade do agravamento de úlceras nos pés (mal perfurante plantar), somadas a existência de condições imunodepressoras como quimioterapia, infecção pelo HIV, uso prolongado de antibióticos e de medicamentos imunossupressores e transplantes de órgãos, situações que favorecem o aparecimento das onicomicoses. Outras condições como a existência prévia de *tinea pedis*, pacientes com Síndrome de Down e o decréscimo de progesterona observado na menopausa também são considerados fatores predisponentes (DANIEL, 1996; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ELEWSKI et al., 2002; RICH et al., 2003; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Fatores ambientais tais como temperatura, umidade relativa do ar e índice pluviométrico elevados fornecem as condições ideais para a dispersão e o desenvolvimento fúngico no meio ambiente, conseqüentemente, favorecem a transmissão e o estabelecimento das onicomicoses (DANIEL, 1996; OLIVEIRA et al., 2006).

A ocorrência e a transmissão das onicomicoses também podem ser propiciadas por hábitos culturais e individuais, tais como: lesões físicas (traumatismos) relacionadas a certas atividades profissionais ou de lazer como a prática esportiva e de atividades recreacionais; as lesões químicas geradas pelo uso de detergentes e substâncias cáusticas; o uso de calçados oclusivos (hiper-hidroze e microtraumas); contato prolongado com animais e com o solo e as inadequadas condições higiênicas de materiais de manicure e de instalações desportivas, academias ou dos chuveiros coletivos. O hábito de caminhar com os pés descalços em locais contaminados com dermatófitos, onde se destacam locais públicos de banho, ginásios, piscinas e vestiários, pode contribuir para a disseminação de onicomicoses (LOPES et al., 1999; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; OLIVEIRA et al., 2006).

Há uma tendência errônea de “rotular” qualquer processo, que acometa a placa ungueal, como onicomicose, mas muitas doenças cutâneas e sistêmicas podem alterar a placa ungueal, as dobras e o tecido periungueal, enfim, a estrutura da unha e não serem provocadas por fungos. Estas desordens genéticas ou adquiridas podem ser clinicamente confundidas com as onicomicoses. Para que isso não ocorra é necessária uma avaliação dermatológica adequada baseada na história do paciente e no tipo de lesão e um diagnóstico diferencial entre onicomicose e as onicodistrofias desenvolvidas na psoríase, no líquen plano, na onicobacteriose (frequentemente por *Pseudomonas aeruginosa*; *Proteus mirabilis*; *Corynebacterium spp.* e actinomicetos), na dermatite de contato, na onicodistrofia traumática, nos tumores da lâmina ungueal, na síndrome da unha amarela, na síndrome de Reiter e na onicólise idiopática. Estes diagnósticos diferenciais são importantes, pois quase sempre a presença de uma distrofia ungueal alerta o clínico para a possibilidade de uma onicomicose (ELEWSKI, 1998; JAFFE, 1998; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ELEWSKI et al., 2002; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Existem situações não patológicas que cursam com distrofias ungueais onde se destacam estriações transversais, onicolise distal e hiperkeratose subungueal, mas que não significam que o paciente apresenta onicomicose. Estas alterações ungueais de ordem fisiológica podem ocorrer durante a gravidez, período em que a mulher sofre constantes modificações hormonais, que acarretam a aceleração do crescimento das unhas, mas que desaparecem no pós-parto (ZANINI & PASCHOAL, 2004).

Segundo alguns autores existem diversos sinais físicos presentes nas unhas que mimetizam uma onicomicose, dentre eles estriações, esfoliação e segmentação laminar, espessamento, desprendimento da placa ungueal, alterações de cor, os quais podem ter como causas subjacentes processos traumáticos, patológicos ou fisiológicos. Portanto, o diagnóstico micológico deve ser baseado no estabelecimento de critérios clínicos fundamentados nas distintas alterações ungueais tanto de natureza patológica quanto fisiológica, descartando-se assim alguns sinais físicos que podem confundir o raciocínio clínico do médico assistente (CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

### 1.3. ONICOMICOSSES POR DERMATÓFITOS

Três grupos distintos de fungos são capazes de causar onicomicoses: dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. Os agentes mais frequentemente isolados são os dermatófitos com prevalência variando de 80 a 90%, seguidos pelas leveduras com prevalência de 5 a 17%, e por último, o grupo dos fungos filamentosos não dermatófitos com ocorrência menor que os demais, oscilando entre 1 % e 12 % de acordo com diferentes estudos, mas que vem crescendo significativamente nos últimos anos (ELEWSKI, 1998; JAFFE, 1998; LÓPEZ-JODRA & TORRES-RODRÍGUEZ, 1999; ARAÚJO et al., 2003b; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Os dermatófitos, fungos altamente especializados, com grande capacidade de invadir os tecidos queratinizados de humanos e outros animais, têm como característica serem dotados de um sistema enzimático capaz de metabolizar a queratina presente na pele e seus anexos, utilizando-a como fonte de nutrientes necessários ao seu desenvolvimento (ARAÚJO et al., 2003a; ARAÚJO et al., 2003b;

CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Segundo alguns autores não há conhecimento de quando e quem primeiro utilizou e definiu o termo dermatófito. Literalmente significa “dermato” = pele e “phyton” = planta. Entretanto, há relatos na literatura em um suplemento do “Oxford English Dictionary” editado em 1972 por Burchfield do mais antigo documento encontrado datado de 1882, referindo-se a esta denominação (ZAITZ & PROENÇA, 1988).

O termo dermatófito não corresponde a uma classificação taxonômica, mas sim a uma designação sob a qual estão agrupados fungos com características morfológicas, fisiológicas e antigênicas que os relacionam entre si. Estes fungos são queratinofílicos e queratinolíticos, isto significa que são capazes de degradar a queratina *in vitro* em seu estado sapróbio, utilizando-a como substrato energético-nutritivo e ainda, alguns podem invadir os tecidos queratinizados *in vivo* em humanos e outros animais e provocar as dermatofitoses, dentre elas as onicomicoses. Portanto, a morfologia apresentada na fase de crescimento parasitário é bem diferente da morfologia exibida no meio ambiente externo ou cultura acelular (WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995; SIMPANYA, 2000; OYEKA, 2000).

Os dermatófitos não fazem parte da microbiota da pele, mas são bem adaptados para infectar a pele, pêlos e unhas devido a sua grande afinidade por queratina presente nestas localizações e em substratos depositados no solo, utilizando-a como substrato para obter nutrientes necessários para o seu desenvolvimento. Tal condição é essencial a sua existência (CESTARI et al., 1990; WAGNER & SOHNLE, 1995).

Este grupo de fungos difere dos demais fungos patogênicos porque não são oportunistas e, frequentemente, infectam indivíduos saudáveis. Na relação parasito-hospedeiro, estes fungos parecem encontrar um excelente nicho compatível com sua sobrevivência e crescimento. Portanto, quanto mais adaptados a esta relação maior a tendência a cronicidade. Esta adaptação da existência parasitária tem resultado na redução da capacidade de produzir esporos, que são mais abundantes em espécies habitantes do solo do que nas espécies que têm os humanos como

hospedeiros naturais (OYEKA, 2000).

Todos os dermatófitos invadem o estrato córneo da pele em graus variáveis, dependendo da habilidade de utilização da queratina, mas diferem amplamente na sua capacidade de invadir os pêlos e as unhas. O motivo disto é desconhecido, mas alguns autores acreditam que esteja relacionado a requerimentos nutricionais específicos ou a produção de diferentes enzimas (SIMPANYA, 2000). Os dermatófitos que podem parasitar as unhas pertencem habitualmente a três gêneros anamórficos (assexuais): *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Quando se encontram no estado anamorfo, como sapróbios, reproduzem-se assexuadamente por simples esporulação de artroconídios, microconídios e macroconídios produzidos por conidióforos especializados. A descrição de cada gênero é baseada na formação e morfologia dos conídios, sendo constantemente atualizada conforme a descoberta de novas espécies e variantes. A fim de evitar qualquer confusão na terminologia, Matsumoto e Ajello (1987) restringem o termo dermatófito para designar apenas as espécies pertencentes a estes três gêneros (ZAITZ & PROENÇA, 1988; WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995).

Em relação à posição sistemática proposta recentemente por Matsumoto e Ajello (1987), os dermatófitos no seu estado anamorfo são classificados no Reino Fungi; Filo Eumycota; Subfilo Deuteromycotina; Classe Hyphomycetes; Ordem Hyphomycetales; Família Moniliaceae; Gêneros *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton* (ZAITZ & PROENÇA, 1988).

O gênero *Epidermophyton* tem apenas duas espécies conhecidas, mas apenas o *E. floccosum* é patogênico para os humanos. Foi individualizado em 1907 por Sabouraud. Apresenta uma taxa de crescimento moderada em torno de 10 dias. Inicialmente, a colônia apresenta-se pulverulenta e branca e com o tempo, passa a coloração amarelo-esverdeada, amarela amarronzada, verde oliva ou cáqui e o reverso é transparente ou laranja amarronzado, algumas vezes com borda amarela. Sua micromorfologia é caracterizada por apresentar hifas septadas hialinas e diversos macroconídios multicelular, geralmente com 2 a 3 células, com paredes lisas, que apresentam uma base larga e uma extremidade distal arredondada na forma de “clava”, “dedos-de-luva” ou “raquete”, frequentemente, produzidos em cachos. Podem apresentar clamidoconídios, especialmente, em culturas jovens, mas

não produzem microconídios (ZAITZ & PROENÇA, 1988; WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995; SIMPANYA, 2000).

O gênero *Microsporum* apresenta 18 espécies descritas. Foi descrito em 1843 por David Gruby. Sua taxa de crescimento destes fungos é moderada, levando em torno de 7 a 10 dias. As espécies apresentam diferenças macromorfológicas, podendo produzir colônias com uma textura algodonosa a pulverulenta e uma coloração que varia do branco a amarelo ou marrom escuro. Em relação à micromorfologia, apresentam hifas hialinas, septadas e ramificadas, podendo, às vezes, ser encontradas hifas em forma de “raquete”, corpos pectinados, órgãos nodulares e clamidoconídios. Produzem tanto macroconídios quanto microconídios, sendo os primeiros mais abundantes. Os macroconídios multisseptados e multicelulares são fusiformes ou em forma de “naveta” e, usualmente, apresentam parede espiculada ou rugosa que pode ser espessa ou delgada, variando conforme a espécie. Os microconídios unicelulares são piriformes, pedunculados e produzidos ao longo do micélio em pequenos conidióforos ou diretamente sobre as hifas vegetativas (ZAITZ & PROENÇA, 1988; WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995; SIMPANYA, 2000).

O gênero *Trichophyton* tem 25 espécies conhecidas. Foi descrito em 1845 por Malmsten. As espécies apresentam uma taxa de crescimento de moderada a lenta, levando em torno de 12 a 15 dias, podendo produzir colônias com uma textura algodonosa, granular ou pulverulenta; glabrosa ou lisa e cerosa e com pigmentos variados que conferem coloração branca, creme, rosa, vermelha, vináceo, púrpura ou violeta. Quanto a sua micromorfologia, apresentam hifas septadas hialinas e produzem numerosos microconídios unicelulares, pequenos, de parede fina, hialinos, piriformes, arredondados ou com formato irregular, variando conforme a espécie, formados lateralmente ao longo das hifas ou em cachos. Os macroconídios multicelulares, quando presentes, existem em pequena quantidade, na forma de “charuto” com parede delgada e lisa, sustentados em delicados e curtos conidióforos (ZAITZ & PROENÇA, 1988; WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995; SIMPANYA, 2000).

Em relação ao seu habitat natural, os dermatófitos podem ser classificados em três grupos ecológicos: geofílico, zoofílico e antropofílico, que diferem quanto ao

espectro de hospedeiros e a importância como agentes de dermatofitoses em homens e animais. Alguns autores acreditam que esta especificidade de hospedeiro seja atribuída as diferentes classes de queratinas presentes nos tecidos (SIMPANYA, 2000).

Os geofílicos são espécies encontradas como sapróbios no solo e capazes de colonizar substratos em decomposição ricos em queratina originário do homem e/ou animais, tais como cabelos, penas, chifres, cascos entre outros. Poucos representantes deste grupo têm a capacidade adicional de causar dermatofitoses no homem e em animais. O principal dermatófito patogênico incluído nesta categoria é o *Microsporum gypseum* (os membros do complexo *M. gypseum-fulvum*), sendo que apenas as cepas muito virulentas são capazes de estabelecer infecção em hospedeiro suscetível. A transmissão dos propágulos ocorre através do contato direto ou indireto com o solo, que é seu habitat natural (OYEKA, 2000; SIMPANYA, 2000).

Os zoofílicos são espécies isoladas de animais domésticos, sendo, essencialmente, patógenos de animais, embora possam produzir dermatofitoses em humanos. Raramente, crescem ativamente como sapróbios, mas são capazes de sobreviver no estado inativo em materiais contaminados de origem animal. Exemplos de dermatófitos incluídos nesta categoria: *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* (membros do *T. mentagrophytes complex*, com exceção do *T. mentagrophytes var. interdigitale*) e *Trichophyton verrucosum*. Somente em condições adequadas são transmitidas para os humanos, assim como os dermatófitos geofílicos (OYEKA, 2000; SIMPANYA, 2000).

Os antropofílicos são espécies adaptadas ao parasitismo em humanos, sendo isolados quase que exclusivamente de amostras humanas, visto que tem o homem como hospedeiro natural. Ocasionalmente, produzem dermatofitoses em animais, mas não sobrevivem nem proliferam no solo como sapróbios. Exemplos de dermatófitos incluídos nesta categoria: *Epidermophyton floccosum*; *Trichophyton rubrum*; *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* e o *Trichophyton tonsurans*. A transmissão é inter-humana através dos propágulos infectantes oriundos das lesões ativas de outros indivíduos, podendo ser direta ou indireta (ZAITZ & PROENÇA, 1988; OYEKA, 2000; SIMPANYA, 2000).

A fisiologia dos dermatófitos tem sido constantemente estudada para um melhor entendimento a respeito do modo de infecção, da relação parasito-hospedeiro e da própria natureza do parasitismo, a fim de obter medidas terapêuticas mais eficazes e diagnósticos mais precisos (OYEKA, 2000).

Os dermatófitos apresentam grande versatilidade nutricional para utilizar carbono, nitrogênio e vitaminas. Eles utilizam a queratina como fonte de carbono e nitrogênio. Entre as fontes de carbono, possuem preferência por carboidratos, desenvolvendo-se muito melhor na presença de glicose, entretanto, podem utilizar carbono de outras fontes, mas não são capazes de metabolizar o trissacarídeo melezitose, provavelmente, devido a falta de enzimas específicas. Alguns dermatófitos possuem um determinado aminoácido específico como fonte de nitrogênio, tais como: o *T. tonsurans* utiliza ornitina, citrulina ou arginina, enquanto o *T. mentagrophytes* a metionina. Em relação às vitaminas, a maioria deles são autotróficos para a utilização destes macronutrientes (OYEKA,2000).

Em um estudo a respeito dos pré-requisitos fisiológicos necessários para a transmissão dos dermatófitos, utilizando o *T. mentagrophytes* como modelo, foi demonstrado que este fungo assimilou fósforo, potássio, sódio e cálcio e utilizou glicose e aminas durante a redução e diferenciação morfo-fisiológica. Já outros autores comprovaram a inibição do crescimento do *T. rubrum* com vitamina C e do *T. quinckeanum* e *T. mentagrophytes* com ácido fólico (OYEKA, 2000).

#### 1.4. TRANSMISSÃO DAS ONICOMICOSSES

As onicomicoses podem ser adquiridas através do contato direto ou indireto com o fungo, sendo facilitadas por soluções de continuidade na pele. Muitos mecanismos de transmissão ainda não são completamente conhecidos, mas, é fato que, o contágio é favorecido pelo contato com as fontes dos agentes no ambiente: solo, animais domésticos, homem, objetos de uso pessoal (pentas, grampos, aparelho de barbear etc.), materiais utilizados por manicures e pisos contaminados. Sabe-se que a presença do fungo não desencadeia, necessariamente, a micose se não estiverem presentes às condições inerentes ao agente etiológico e/ou hospedeiro, associadas ainda à influência dos fatores ambientais como umidade e temperatura elevadas (TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000).

Segundo alguns autores o mecanismo de transmissão mais comum é o contato das unhas expostas com formas de transmissão fúngica no meio ambiente pelo ato de andar descalço em lugares úmidos previamente contaminados por dermatófitos, tais como: piscinas, banheiros coletivos, vestiários, saunas, ginásios e clubes esportivos; lugares ideais para a sobrevivência destes fungos. Por este motivo a *tinea unguium* é frequente entre trabalhadores que utilizam chuveiros coletivos dos locais de trabalho ou de lazer, tais como mineiros e esportistas (CESTARI et al., 1990).

O *T. mentagrophytes* já foi isolado em uma grande quantidade de localizações, tais como: solo, pisos de piscinas, pêlos de javali, animais domésticos como cães e gatos, animais de ambiente rural, animais de laboratório e espaços interdigitais de pés de humanos sem lesões clínicas. Animais aparentemente saudáveis servem de fonte de infecção para humanos (OYEKA, 2000).

#### 1.5. PATOGENIA DAS ONICOMICOSSES

A capacidade de metabolizar a queratina que se constitui em uma escleroproteína fibrosa; resistente; de elevado peso molecular; altamente insolúvel em ácidos e álcalis diluídos; com elevado conteúdo de cisteína e, raramente utilizada como substrato *in natura*, relaciona-se a capacidade fúngica de produzir enzimas solúveis extracelulares. Dentre as enzimas produzidas estão as hidrolíticas, tais como: endopeptidases, lipases, glucosidases e nucleases e as enzimas proteolíticas como queratinases, colagenases e elastases, que digerem diretamente proteínas do corpo do hospedeiro ou melhoram a sobrevivência destes fungos nos tecidos por provocarem alterações químicas ou físicas nestes microambientes. Todas elas estimulam a penetração e o desenvolvimento do micélio, além de induzir uma resposta imunológica. Esta atividade proteolítica, apresentada pelos dermatófitos é um importante fator de virulência, variando não somente entre as espécies, mas também em razão da localização parasitária (WAGNER & SOHNLE, 1995; SIMPANYA, 2000; OYEKA, 2000; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; MONOD et al., 2005).

Um maior destaque é dado as queratinases, que são proteases que clivam a queratina num processo denominado queratinólise, podendo ser incrementado pelo

processo de sulfitolise, onde ocorre a desnaturação desta proteína, ou seja, são desfeitas as ligações covalentes através de pontes de hidrogênio existentes entre os resíduos do grupamento sulfidril presentes no aminoácido cisteína presente na pele e seus anexos. A hidrólise da queratina por queratinases é um importante aspecto da patogênese fúngica. Diferentes estudos mostram que estas enzimas desempenham importante papel no fornecimento de nutrientes para os fungos durante a invasão dos tecidos do hospedeiro, bem como no controle dos mecanismos de defesa do hospedeiro (SIMPANYA, 2000; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; OYEKA, 2000).

O mecanismo destrutivo da queratina presente nas unhas baseia-se na atividade química produzida pelas queratinases, que são liberadas pelos dermatófitos no momento da invasão, apesar de alguns autores valorizarem a importância de uma atividade mecânica denominada queratólise mecânica caracterizada pelo crescimento de hifas em forma sapróbia sobre as unhas e a produção de alterações físicas severas, resultando no desarranjo da matriz ungueal. Além do desenvolvimento de hifas, algumas espécies como *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* e *E. floccosum* desenvolvem órgãos perfuradores especiais, que penetram de forma perpendicular a superfície da unha com a finalidade de destruir progressivamente a queratina (CESTARI et al., 1990; CARRILLO-MUÑOZ, 2004).

Segundo o modelo *in vitro* proposto por alguns autores, o padrão de crescimento dos dermatófitos no estrato córneo ocorre em três estágios: germinação do artroconídio, penetração seguido por formação de artroconídios no estrato córneo. O sucesso da penetração e invasão nos tecidos da pele depende do requerimento nutricional para a germinação do artroconídio, visto que as espécies têm necessidades nutricionais diferenciadas (OYEKA, 2000).

O poder de invasão dos dermatófitos fica limitado às camadas mais superficiais, podendo tal atividade estar relacionada a dois mecanismos de defesa contra infecções cutâneas presente no hospedeiro: a presença na derme de transferrina insaturada - proteína sérica de defesa cutânea não imunológica que pode prevenir o crescimento destes fungos nas camadas profundas da pele devido à competição por ferro, comprovadamente um importante cofator de enzimas nos processos de oxi-redução e a defesa imunológica exercida pela ativação do sistema

complemento (WAGNER & SOHNLE, 1995).

Os hospedeiros dispõem de outros importantes mecanismos de defesa contra a infecção pelos dermatófitos, tais como a presença de ácidos graxos insaturados de cadeia longa secretados pelas glândulas sebáceas após a puberdade com atividade fungistática e/ou fungicida e o efeito da alta temperatura corporal (36 – 37°C), em razão da maior parte dos fungos não tolerar esta temperatura (SIMPANYA, 2000).

Os dermatófitos apresentam intervalo térmico ótimo de crescimento abaixo da temperatura corporal normal entre 25 – 35°C, refletindo *in vivo* as condições ideais de sobrevivência no meio ambiente destes patógenos, porém tal comportamento é contrastante com outros fungos que invadem tecidos mais profundos que apresentam temperaturas próximas a 37°C . Temperaturas moderadas (41°C) são suficientes para inativar os dermatófitos. Os fungos do gênero *Microsporum*, o *T. rubrum* e o *E. floccosum* são mais sensíveis a elevações de temperatura do que o *T. mentagrophytes* (CESTARI et al., 1990).

Estudos relatam a presença de genes codificadores de duas famílias de endoproteases: a S8 (subtilisinas) e a M36 (fungalisinas) em alguns fungos como *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* e *Arthroderma benhamiae* (anamorfo: *T. mentagrophytes* var. *granulosum*, *T. mentagrophytes*, *T. mentagrophytes* var. *erinacei*, *T. asteroides*, *T. gypseum*, *T. interdigitale*, *E. interdigitale*, *T. quinckeanum*) e constata que estas proteases individualmente têm atividade queratinolítica e que são produzidas durante as infecções. Outro estudo recente demonstrou que em adição a produção destas endoproteases, *T. rubrum* aparentemente secreta leucina aminopeptidases (Lap) da família M28 e dipeptidil-peptidases (Dpp) da família S10 (MONOD et al., 2005).

É evidente que os dermatófitos durante a infecção, sob repressão catabólica, segregam uma bateria completa de endoproteases e exoproteases, que permitem a degradação dos tecidos queratinizados. O sinergismo entre as endoproteases (subtilisinas e fungalisinas) e de exopeptidases é essencial para aumentar a virulência destes fungos (MONOD et al., 2005).

Enzimas como proteases, queratinases, fosfolipases e lipases são importantes na patogenicidade e podem ser secretadas para o meio durante o

crescimento no substrato (KURNET & KASAFIREK, 1988; PAPINI & MANCIANTI, 1995; ABDEL-RAHMAN, 2000).

As lipases auxiliam os dermatófitos a superarem a ação de ácidos graxos fungistáticos presentes na pele (PAPINI & MANCIANTI, 1995) e as fosfolipases podem causar danos à membrana da célula hospedeira pela degradação de fosfolipídios que são, frequentemente, encontrados fazendo parte da membrana celular (IBRAHIM et al., 1995). Essas enzimas também já foram constatadas em amostras de dermatófitos (DAS & BANERJEE, 1977; MAIA et al., 2001).

## 1.6. FREQUÊNCIA DAS ONICOMICOSSES POR DERMATÓFITOS

A incidência de onicomicoses é maior em regiões tropicais do que na Europa, isto, provavelmente, se deve as propícias condições ambientais de temperatura e umidade elevadas; ao costume de andar com os pés descalços, bem como a existência de unhas previamente danificadas por diversos motivos (VALENTÍ, 1996; ZANARDI et al., 2008).

Onicomicose é uma condição que ocorre com elevada frequência em pacientes diabéticos, contribuindo para o agravamento do problema do mal perfurante plantar e reduzindo, consideravelmente, a qualidade de vida destes pacientes. Os principais agentes são os dermatófitos, sendo *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* responsáveis por, aproximadamente, 80 a 90% de todas as onicomicoses. Portanto, o desenvolvimento de seguros e eficazes antifúngicos tem proporcionado o aumento das taxas de cura das onicomicoses nestes pacientes (RICH et al., 2003).

Segundo alguns autores quase todas as espécies de dermatófitos são implicadas em onicomicoses, sendo as mais comuns *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*, seguido das espécies com um eventual envolvimento, tais como: *T. tonsurans* e *T. violaceum*. Estas onicomicoses acometem frequentemente adultos, sendo incomuns em crianças, não apresentam predileção por sexo e são mais comuns nas unhas dos pés, tendo como localização preferencial o hálux (VALENTÍ, 1996; CHINELLI et al., 2003).

Entre os dermatófitos mais citados na literatura como responsáveis por

onicomicoses, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* são os que apresentam maior prevalência, ambos fungos antropofílicos bem adaptados ao parasitismo humano, seguidos por *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii* e com uma frequência menor *T. concentricum*, *T. soudanense*, *M. gypseum* e *M. canis*. Raramente, é citado o envolvimento de *E. floccosum* em onicomicoses, apesar de representantes dos três gêneros de dermatófitos serem capazes de invadir as unhas. Todos apresentam uma distribuição heterogênea em todo o mundo devido à variabilidade climática, geográfica e socioeconômica, com exceção de *T. concentricum* e *T. soudanense* com uma distribuição limitada, o primeiro encontrado na Oceania e Brasil (em Goiás e Mato Grosso), já o segundo na África (ROCHA et al., 1987; MIDGLEY et al., 1994; VALENTÍ, 1996; CARRILLO-MUÑOZ, 2004; LIMA et al., 2007)..

*T. rubrum* é considerado o agente etiológico mais frequente de *tinea unguium* em diferentes continentes, até mesmo em países de zona temperada. Alguns pesquisadores admitem a existência de certa suscetibilidade genética familiar ao fato do indivíduo apresentar onicomicose subungueal distal crônica por *T. rubrum* (MIDGLEY et al., 1994; RUBIO et al., 1999).

Muitos autores atribuem a introdução maciça de *T. rubrum* na Europa a presença de tropas norte-americanas, especialmente de melanodérmicos durante a II Guerra Mundial (VALENTÍ, 1996).

Estudos realizados em território brasileiro revelam que a prevalência das espécies de dermatófitos varia de região para região como foi demonstrado em diferentes levantamentos realizados em São Paulo, Goiânia, Rio de Janeiro e Distrito Federal, tendo isto um importante papel na epidemiologia e no tratamento das dermatofitoses (AQUINO et al., 2007).

## 1.7. DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

O diagnóstico micológico definitivo da(s) espécie(s) parasitária(s) requer uma boa seleção e coleta, seguida do processamento dos espécimes clínicos que consta do exame direto e cultura com a identificação das características macromorfológicas e micromorfológicas das colônias do agente etiológico da onicomicose e, por vezes, do exame histopatológico. Portanto, requer a confirmação da presença do

dermatófito (MIDGLEY et al., 1994; ELEWSKI, 1998; ZANARDI et al., 2008).

O exame direto e a cultura são métodos tradicionais usados para o diagnóstico das onicomicoses, embora sejam métodos padrão bem estabelecidos, os limites de sensibilidade diagnóstica podem variar entre 50% e 70%, dependendo da coleta e do processamento das amostras clínicas (ZANARDI et al., 2008).

A seleção do local e a coleta das amostras clínicas constituem a etapa mais importante do estudo micológico, pois a sua qualidade determina o correto diagnóstico. Deve ser realizada na lesão mais representativa e retirada a quantidade suficiente para que sejam observados elementos fúngicos em parasitismo nos tecidos e para multiplicar-se nos meios de cultivo (RUBIO et al., 1999; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000; ARAÚJO et al., 2003b; LIMA et al., 2007).

O exame direto visa à detecção das possíveis estruturas fúngicas no material clínico. Este teste é a primeira etapa do diagnóstico laboratorial, sendo considerado um método rápido, eficaz e com caráter sugestivo, uma vez que a morfologia e a coloração das possíveis estruturas encontradas apenas direcionam a pesquisa. É um eficiente teste para triagem, visto que não informa a viabilidade e nem a etiologia dos elementos detectados, somente a presença ou ausência das estruturas fúngicas em parasitismo (ELEWSKI, 1996; ELEWSKI, 1998; RUBIO et al., 1999).

Segundo Zanardi et al. (2008), o exame direto é considerado um exame eficaz quando não forem evidenciadas estruturas fúngicas, ou seja, quando o resultado for negativo é provável que o paciente não seja portador de onicomicose.

Tal metodologia apresenta algumas limitações, tais como: presença de artefatos que podem ser muito semelhantes ao micélio dos fungos e que confundem com as hifas - fibras de algodão, cristais de colesterol (mosaico fúngico), materiais sintéticos, detritos vegetais, bordas das células epiteliais, gotículas de gordura ou bolhas de ar -, bem como não observar as possíveis hifas devido à cor excessiva, a espessura da queratina ungueal ou pelo escasso número de estruturas no material analisado, hidrólise inadequada do hidróxido de potássio (KOH), podendo levar a obtenção de resultados falso-positivos devido a interpretações errôneas. Um resultado negativo no exame direto não afasta a possibilidade de uma infecção fúngica, pois sua sensibilidade varia de acordo com o sítio anatômico, número de

organismos, tipo de paciente e qualidade da amostra (ELEWSKI, 1998; ARAÚJO et al., 2003b; CARRILO-MUÑOZ, 2004).

A solução clarificante mais comumente utilizada é o hidróxido de potássio (KOH) a 20%, mas a concentração pode variar de 10 a 40%. Entretanto, diversas soluções são citadas como formulações clarificantes alternativas, dentre elas se destacam a solução de hidróxido de sódio (NaOH) de 20% a 25% adicionada ou não de 5% de glicerol ou a solução de KOH adicionada de 36% de dimetilsulfóxido (DMSO). O glicerol pode ser adicionado para evitar a dessecação e aumentar a visualização, já o DMSO, para evitar a cristalização e o aparecimento de artefatos (ELEWSKI, 1998; SIDRIM & MOREIRA, 1999; GUPTA et al., 2001; ARAÚJO et al., 2003b; TORRES-RODRÍGUEZ & LÓPEZ-JODRA, 2000).

A observação no exame direto de hifas hialinas septadas, ramificadas e refratárias entre ou dentro das escamas epidérmicas ou ungueais, podendo se fragmentar formando conídios em forma de barril ou levemente arredondados denominados artroconídios é sugestivo da presença de dermatófito em parasitismo (RUBIO et al., 1999).

A cultura é necessária para o isolamento e a identificação do gênero e da espécie do agente etiológico da onicomicose e para confirmar a viabilidade do agente. Pelo fato de serem causadas por diferentes fungos e de ocorrerem infecções mistas, rotineiramente, são empregados dois tipos de meios de isolamento primário: o meio ágar-Sabouraud simples e o ágar-Sabouraud adicionado de cloranfenicol e cicloheximida. Os dermatófitos quando isolados em cultura devem sempre ser considerados patogênicos (MIDGLEY et al., 1994; ELEWSKI, 1996; ELEWSKI, 1998).

O ágar-Sabouraud simples é considerado um meio padrão para isolamento em micologia, permitindo o crescimento de fungos dermatófitos, filamentosos não dermatófitos, leveduras, até, mesmo de bactérias (ELEWSKI, 1998).

O ágar-Sabouraud adicionado de cloranfenicol e cicloheximida, comercialmente, conhecido como ágar Mycosel®, é um meio seletivo por ser adicionado de cloranfenicol, antibiótico de amplo espectro que inibe o crescimento exacerbado de bactérias contaminantes, e de cicloheximida, que inibe o crescimento

da maioria dos fungos filamentosos não dermatófitos. Por esta razão, é o meio mais indicado para isolamento primário de dermatófitos (ELEWSKI, 1996; ELEWSKI 1998).

Outros meios de cultura podem ser empregados para a detecção de dermatófitos, tais como: ágar Batata utilizado, principalmente, como meio para manutenção de culturas; "Dermatophyte Test Medium"- DTM, que se constitui em meio com viragem de cor para detectar crescimento de dermatófitos, entre outros meios alternativos (ELEWSKI et al., 2002; RICH et al., 2003).

A identificação em nível de espécie é feita mediante avaliação morfológica das características macromorfológica das colônias, como cor, tamanho, textura e topografia e através dos aspectos micromorfológicos das estruturas fúngicas baseados nos seguintes achados: presença e morfologia de hifas (septadas; hialinas), microconídios, macroconídios e outras estruturas ornamentais. Sabe-se que características macromorfológicas como coloração e textura das colônias são sugestivas e auxiliam na identificação das espécies, sendo dependentes do meio de cultivo utilizado, mas somente com a morfologia microscópica é que se determina a espécie na maioria dos casos (SIMPANYA, 2000).

Colônias muito tempo em incubação em meios artificiais podem produzir alterações denominadas pleomorfismo, que são caracterizadas pela presença de tufo branco estéril com aspecto extremamente algodinoso, que surgem em pontos isolados e, rapidamente, espalham-se por toda a colônia. Então, inicialmente, as colônias perdem sua coloração e suas características habituais e, com o tempo, tornam-se brancas e ao final, forma-se um micélio compacto carente ou com raros conídios. Estas alterações estão relacionadas com a perda da capacidade de esporulação e das características de pigmentação, sendo resultantes de mutações genéticas (WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995).

A micromorfologia colonial é observada através da análise microscópica mediante montagem entre lâmina e lamínula de um fragmento de colônia adicionando-se o fixador lactofenol com azul-algodão, ou mediante a realização de microcultivo em lâmina segundo a técnica preconizada por Ridell para observar mais adequadamente a conidiogênese. Os dermatófitos produzem diversas estruturas

espécie-específicas e que são fundamentais para a identificação, tais como: macroconídios e microconídios de tamanhos, arranjos e formas diferentes; clamidoconídios e distintos tipos de hifas - hifas em espiral, hifas em raquete, candelabros fávicos e corpos pectinados. Portanto, a diferenciação entre as diversas espécies é realizada através da morfologia dos conídios (SIMPANYA, 2000; ZANARDI et al., 2008).

O diagnóstico micológico é uma ferramenta de grande utilidade para estabelecer a etiologia e implantar a terapia adequada e as medidas profiláticas, baseando-se no tipo de dermatófito isolado (geofílico, zoofílico ou antropofílico), dado que uma mesma espécie pode produzir diversos quadros clínicos com localização diferenciada e que uma determinada lesão pode ser produzida por várias espécies. Esta afirmação foi reforçada por alguns autores, os quais asseguram que o diagnóstico das dermatofitoses depende do exame direto e do cultivo da amostra clínica e consideram que o tratamento deve ser sempre validado pelo laboratório. Portanto, muitos autores apóiam o critério de que a confirmação diagnóstica deve ser feita pelo estudo micológico devido a possibilidade de erros na etiologia quando o diagnóstico é concluído apenas pelo diagnóstico clínico, baseado exclusivamente nas manifestações clínicas e o fato de que nem todas as espécies apresentam idêntico padrão de sensibilidade aos antifúngicos, sendo que alguns dermatófitos não respondem ao tratamento tradicionalmente utilizado na clínica (RUBIO et al., 1999).

Outro motivo que ressalta a importância do diagnóstico micológico é o fato de que se estudos epidemiológicos não fossem realizados novos agentes de onicomicoses em uma determinada zona geográfica não seriam detectados, visto que fungos exóticos são introduzidos nestas áreas com a chegada de imigrantes infectados por dermatófitos endêmicos em seus países de origem. Fato que contribui para o aumento da diversidade de espécies (RUBIO et al., 1999).

## **2. JUSTIFICATIVA**

As onicomicoses são desordens com elevada morbidade, tendo sua prevalência, nos últimos anos, aumentado significativamente. Para o diagnóstico é imprescindível o estabelecimento de critérios clínicos e dispor do estudo micológico para que sejam corretamente diagnosticadas e tratadas. A partir de evidências clínicas, aliadas a história do paciente o dermatologista suspeita de provável onicomicose. Entretanto, para a validação do diagnóstico é necessária a solicitação do diagnóstico micológico laboratorial, já que cerca da metade das onicodistrofias não correspondem a onicomicoses. Portanto, o exame micológico laboratorial é uma ferramenta importante para a confirmação diagnóstica por visar um tratamento seletivo e mais efetivo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAL**

Verificar o perfil epidemiológico dos pacientes com onicomicose causada por dermatófitos atendidos no serviço de micologia de um laboratório clínico na cidade do Rio de Janeiro.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Investigar a prevalência de onicomicoses causadas por dermatófitos entre os pacientes estudados;
- Avaliar a frequência com que as onicomicoses foram confirmadas laboratorialmente em relação ao sexo, idade, cor, localização das lesões e quais formas clínicas apresentadas pelos pacientes em estudo;
- Identificar os principais agentes etiológicos;
- Identificar os fatores de risco associados à presença de onicomicoses nos pés e mãos.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. DESENHO DO ESTUDO**

Este estudo compreende uma pesquisa observacional, retrospectiva, com abordagem descritiva, desenvolvida em pacientes com suspeita clínica de onicomicoses atendidos de 2002 a 2007 no Serviço de Micologia do Laboratório de Investigação em Dermatologia (ID) situado no bairro Tijuca, na cidade do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, submetidos a dois métodos diagnósticos padronizados: exame direto e cultura. Sabe-se que em estudos descritivos não há comparação entre grupos, apenas servem para descrever a frequência, bem como as possíveis determinantes de uma patologia. Ajudam a demonstrar as características das doenças e dos indivíduos afetados e a gerar hipóteses quanto a possíveis causas da doença (GRIMES & SCHULZ, 2002).

Entre janeiro de 2002 e agosto de 2007 foram realizados 18.328 exames micológicos de raspados ungueais e cutâneos, pêlos, e, eventualmente, biópsias ungueais e cutâneas e swab de secreções no Serviço de Micologia do Laboratório ID, coletados de pacientes encaminhados por dermatologistas da rede privada de saúde com suspeita clínica de micose para confirmação através de estudo micológico e investigação do provável agente etiológico.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal Fluminense sob o número 091/05.

O estudo consistiu no levantamento de dados coletados das fichas de identificação preexistentes de cada paciente com suspeita clínica de onicomicose. A coleta de dados foi realizada entre os meses de março e maio de 2008, utilizando-se como instrumento para tal procedimento uma ficha específica padronizada (planilha

informativa), conforme informações obtidas nas fichas de atendimento e, armazenadas em um banco de dados construído no programa Office EXCEL 2007 Microsoft®.

O procedimento de coleta de dados considerou a seleção das fichas de identificação observando o resultado de cultura, primeiramente, fichas que deveriam estar positivas para fungos do grupo dos dermatófitos e, posteriormente, fichas que apresentavam resultado de cultura negativo para fungos.

As informações coletadas das fichas dos pacientes foram referentes a idade, sexo, cor, contato com animais, profissão, localização da lesão, resultado do exame micológico direto, resultado da cultura e agente etiológico causador da onicomicose. Após análise estas informações foram armazenadas em uma planilha de coleta de dados subdividida de acordo com as variáveis a serem pesquisadas e confeccionada no programa Office EXCEL 2007 Microsoft® (Anexo 9.1). Foram analisadas 568 fichas com resultado de cultura positivo para dermatófitos, bem como, 6063 fichas de pacientes que apresentavam unhas anormais, mas com cultura negativa para qualquer etiologia fúngica.

Por último, os dados das fichas com cultura positiva foram compilados e codificados em outro modelo de tabela confeccionada no programa Office EXCEL 2007 Microsoft® para serem analisados estatisticamente (Anexo 9.2). Os dados coletados das fichas com cultura negativa para fungos foram tratados do mesmo modo que os dados citados acima, ou seja, transferidos para os dois tipos de tabelas confeccionadas anteriormente e submetidos à análise estatística.

As informações foram coletadas, analisadas e codificadas da seguinte maneira:

a. Suspeita Clínica: em todas as fichas de identificação esta informação era positiva, recebendo o código 1, uma vez que todo paciente encaminhado ao laboratório para realizar o exame micológico apresentava alguma característica clínica que levava o dermatologista a suspeitar de uma onicomicose, ou então, para realizar um diagnóstico diferencial com outras patologias que causem alterações ungueais que mimetizam uma onicomicose.

b. Idade: por se tratar de uma variável numérica, diferentemente das demais variáveis, não foi codificada apenas foi transferida a idade do paciente para a planilha de coleta de dados.

c. Sexo: por existirem duas possibilidades para serem coletadas feminino ou masculino foram codificados em 1 e 2 respectivamente.

d. Cor: nas fichas esta informação era descrita com as seguintes siglas: BC, PD e N, indicando indivíduos de cor branca, parda e negra respectivamente. Para submeter a análise estatística foram subdivididas em dois grandes grupos: BC (incluía os pacientes brancos) e Ñ-BC (incluía os pacientes pardos e negros). Após receberam os códigos 1 e 2 respectivamente.

e. Contato com animal: esta informação foi coletada das fichas de duas maneiras, como SIM, indicando o contato com animais e NÃO, quando o paciente não tinha contato, sendo codificado em 1 e 0 respectivamente. Em algumas fichas constava o tipo de animal que o paciente tinha contato, mas este dado foi descartado por não haver em todas as fichas.

f. Profissão: foi coletada a profissão de cada paciente e, após, para análise estatística, dividida em dois grandes grupos seguindo alguns critérios de inclusão. Para ser incluído no GRUPO 1 o indivíduo deveria permanecer por mais de 8 h em seu trabalho com sapato fechado; em ambiente fechado, fixo e climatizado; com a mesma vestimenta por todo período, enquanto que para ser incluído no GRUPO 2 deveria permanecer menos ou até 8 h no trabalho com sapato fechado e em ambiente não climatizado.

g. Sítio de retirada do material: refere-se ao local de onde o material clínico foi retirado para realizar o estudo micológico, ou seja, informava qual o pododáctilo e/ou quirodáctilo apresentava-se comprometido.

h. Local: refere-se ao sítio anatômico onde a lesão estava limitada, podendo ser pé e/ou mão. Estes locais receberam o código 1 e 2 respectivamente.

i. Exame direto: existiam duas possibilidades: resultado positivo - quando evidenciadas estruturas fúngicas características e negativo – quando não foram evidenciadas estruturas fúngicas, sendo codificados em 1 (resultado positivo) e 0

(não evidenciação de estruturas).

j. Cultura: existiam duas possibilidades: cultura positiva onde era adicionada a espécie de dermatófito envolvida e cultura negativa quando não havia crescimento compatível com nenhum fungo do grupo dermatófito, nem dos demais fungos. Após foram codificadas em 1 (cultura positiva) e 2 (cultura negativa).

Foram considerados critérios de inclusão para este estudo fichas de identificação de pacientes que apresentaram suspeita clínica de onicomicose em que o diagnóstico clínico foi confirmado, bem como as fichas de pacientes que apresentaram suspeita clínica que não foi confirmada pelo exame micológico. Portanto, todos os pacientes apresentavam alguma alteração nas unhas dos pés e/ou mãos sugestivas, tais como: onicólise, hiperqueratose subungueal, onicodistrofia e alterações da cor e não estavam utilizando antifúngicos orais nos últimos 30 dias ou tópicos nos últimos 10 dias antes da coleta por interferirem no exame direto e no crescimento nos meios de cultivo.

Foram considerados critérios de exclusão para este estudo as fichas de identificação que não continham um ou mais dados básicos a serem pesquisados, tais como idade, sexo, cor, sítio de retirada do material, local da lesão e o resultado do exame direto e cultura.

Dentre as limitações do estudo, destaca-se a eventual falta de dados nas fichas de atendimento dos pacientes e o fato de não afirmar com os resultados obtidos que toda população se apresenta assim, apenas a população em estudo, pois é um estudo descritivo e não comparativo.

#### 4.2. EXAME MICOLÓGICO

Os pacientes atendidos no Laboratório de Investigação em Dermatologia (ID) foram encaminhados por dermatologistas da rede privada de saúde para análise micológica de provável onicomicose. Para realização do exame micológico era preenchida uma ficha de identificação, constando dos dados pessoais e informações importantes de cada paciente, tais como: idade, sexo, cor, profissão, procedência, possíveis fatores predisponentes, localização da lesão (pé direito/esquerdo e/ou mão direita/esquerda), tempo de evolução, conhecimento do contato com possíveis

fontes de aquisição de fungos e manifestações clínicas e, após, era adicionado o resultado do exame direto e da cultura.

O exame micológico padronizado no laboratório consistiu das seguintes etapas:

- coleta: a unha com suspeita clínica de onicomicose - por apresentar onicólise, alteração da cor, maceração, ou ainda, distrofia parcial ou total - a ser examinada era previamente submetida a um processo de antissepsia com a utilização de uma gaze embebida em álcool a 70% para eliminar os possíveis contaminantes superficiais. Pelo fato dos fungos serem capazes de invadir as unhas de maneiras diferenciadas foram utilizadas técnicas de coleta distintas. No caso de onicomicose subungueal distal e lateral eram obtidos fragmentos ungueais das áreas mais profundas da lesão, no limite entre a parte normal e a parte afetada da unha, desde a porção distal até a proximal dependendo do tipo de lesão apresentada, sendo realizada também a raspagem do leito subungueal hiperqueratótico com auxílio de lâminas de bisturi descartáveis e alicates esterilizados. Na onicomicose subungueal proximal os fragmentos eram obtidos através de raspagem superficial da lâmina ungueal junto da borda proximal até alcançar o material subungueal com auxílio de lâminas de bisturi descartáveis. Na onicomicose superficial branca os fragmentos eram obtidos através da raspagem superficial das áreas brancas com auxílio de bisturi descartável. Na onicomicose distrófica total os fragmentos eram obtidos através a raspagem de toda a extensão da lâmina ungueal com auxílio de bisturi descartável. Em todos os casos o material clínico era devidamente identificado, acondicionado entre duas lâminas e embrulhado em papel ofício e, posteriormente, submetido ao estudo micológico, sendo uma parte usada para pesquisa direta de estruturas fúngicas e a outra para cultura. O paciente não poderia estar fazendo uso de antifúngicos 10 dias antes da coleta no caso de medicamento de uso tópico ou 30 dias antes, quando de uso oral, isto porque poderiam mascarar a aparência das lesões, dificultarem a visualização do fungo em parasitismo, e até mesmo, interferirem no crescimento *in vitro*, modificando os resultados obtidos.
- exame direto: as amostras foram clarificadas com hidróxido de sódio a 20% e examinadas após 15 minutos ao microscópio óptico. Todos os exames foram realizados pelo mesmo micologista. As avaliações microscópicas foram compiladas

segundo dois padrões:

- Não foram evidenciadas estruturas fúngicas.
- Presença de hifas regulares septadas hialinas e arthroconídios, identificando uma possível onicomicose por dermatófito.

• cultura: o isolamento foi realizado nos meios de cultivo ágar-Sabouraud e ágar-Sabouraud acrescido de cloranfenicol e cicloheximida, sob condições assépticas, seguindo as normas de biossegurança preconizadas e incubado por, aproximadamente, 15 a 20 dias a temperatura ambiente em torno de 25 a 30° C, sendo realizada observação semanal do crescimento. Os critérios de interpretação adotados para a análise da macromorfologia colonial foram os seguintes:

- Ausência de crescimento de fungos na cultura.
- Presença de colônias com características específicas de cada espécie de dermatófito.

A identificação da micromorfologia foi realizada mediante montagem com fixador lactofenol acrescido de azul-algodão. Os critérios de interpretação adotados para a análise da micromorfologia se basearam no encontro respectivo das seguintes estruturas compatíveis com a espécie:

- *Epidermophyton floccosum*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas e numerosos macroconídios multicelulares septados e em cachos que apresentam uma base larga e uma extremidade arredondada em forma de “raquete” ou “clava”.

- *Microsporum canis*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas e numerosos macroconídios fusiformes, multisseptados (contendo mais de 6 células no seu interior) com paredes espessas e rugosas.

- *Microsporum gypseum*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas e numerosos macroconídios fusiformes, largos e multisseptados (contendo menos de 6 células no seu interior) e com parede fina.

- *Trichophyton rubrum*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas;

numerosos microconídios pequenos em forma de “gota” dispostos lateralmente nas hifas e macroconídios, quando presentes, em forma de “charuto”.

- *Trichophyton mentagrophytes*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas; numerosos microconídios arredondados dispostos nas hifas em cachos; macroconídios septados em forma de “charuto” e hifas espiraladas. No *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (espécie zoofílica) os microconídios são mais abundantes e arredondados do que nos isolados de *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (espécie antropofílica).

- *Trichophyton tonsurans*: presença de hifas septadas, hialinas e ramificadas; microconídios de tamanhos e formas diferentes dispostos alternadamente nas hifas e macroconídios de forma irregular e de parede espessa e menos frequentes.

Na microscopia foi utilizado o microscópio óptico binocular Nikon Eclipse E 200. Inicialmente, para a verificação da presença ou ausência de estruturas fúngicas no material sendo utilizada, inicialmente, a ampliação de 200X que, estando presentes, foram avaliadas em ampliação de 400X.

#### 4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a apresentação dos resultados foram utilizadas ferramentas da análise exploratória de dados, como medidas-resumo de variáveis quantitativas (média e desvio-padrão) e, descrição das freqüências absoluta (n) e relativa (%) no caso de descrição de tabelas de contingência.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade das observações de idade. Ao nível de significância ( $\alpha$ ) de 5%, a hipótese de normalidade não foi rejeitada para a variável idade ( $p\text{-valor} > 0.05$ ), o que indicou a utilização de testes paramétricos.

O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado a fim de verificar a diferença das médias de idade segundo sexo. A variável idade não rejeitou a hipótese de igualdade de variâncias (teste de *Levene*), ao nível de 5%. Após o teste de igualdade de variâncias, foi verificada a diferença entre as médias de idade pelo teste t. P-valores  $< \alpha$  no teste t indicaram diferença estatística significativa entre as médias de idade quanto ao sexo.

Para verificar a existência de relação entre as variáveis categóricas, foi usado o teste qui-quadrado de Pearson, enquanto que para tabelas quadradas com duas linhas e duas colunas (2x2), uma correção denominada teste exato de Fisher, ambos os testes investigam a existência de independência entre as categorias de duas variáveis, onde um  $p\text{-valor} < \alpha$  indicava alguma relação de dependência entre as respostas.

A regressão logística foi utilizada com o objetivo de investigar a existência de fatores e/ou características de risco na ocorrência de onicomicoses por dermatófitos. A ocorrência ou não de onicomicose (variável de desfecho) foi determinada pelo resultado da cultura dos raspados ungueais. Os potenciais fatores de risco foram determinados pelas seguintes características: sexo (feminino e masculino), faixa etária (até 20 anos, 21 a 30 anos, 31 a 40 anos, 41 a 50 anos, 51 a 60 anos, 61 a 70 anos, 71 anos ou mais), cor (branca e não-branca), contato com animal (sim e não), profissão (grupo 1 e grupo 2), localização (pé e mão) e ano de diagnóstico (2002, 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007).

Inicialmente, análises bivariadas de cada um dos fatores com o resultado da cultura (positivo ou negativo) foram realizadas, a fim de verificar associações significantes com a cultura. Por fim, os fatores e/ou características incluídas na modelagem do estudo foram sexo, localização e faixa etária. O critério de exclusão das variáveis até a composição do modelo final foi determinado pela estatística de Wald ao nível de 5% de significância. O impacto dos diversos fatores na ocorrência de onicomicose foi mensurado através das Razões de Chance (OR) ajustadas pelo modelo de regressão final com seus respectivos intervalos de confiança (95%).

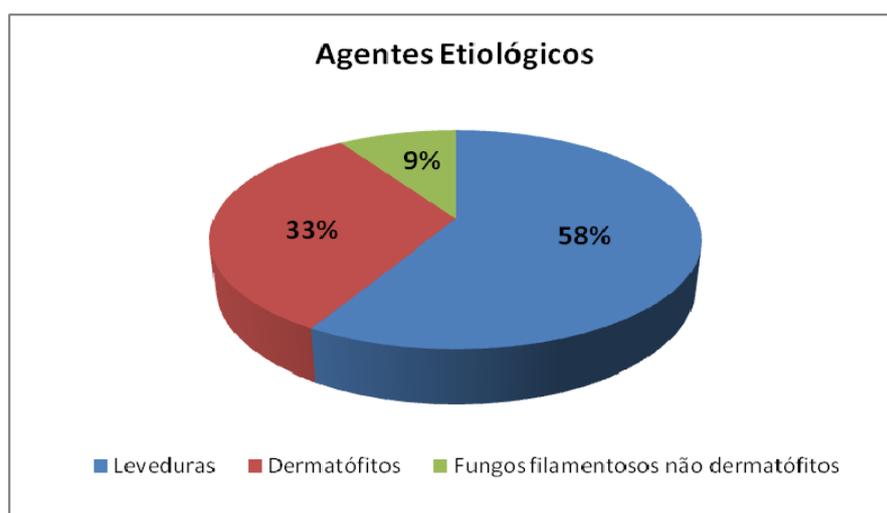
O processamento e análise de dados foram realizados por meio do software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS) versão 13.0. Na análise de dados foi adotado um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5% na rejeição da hipótese nula ( $p < 0,05$ ).

## **5. RESULTADOS**

Foram coletados 11.085 raspados ungueais de pacientes encaminhados ao laboratório com alterações significativas nas unhas e, posteriormente, submetidos à análise micológica, representando 60,48% da demanda de exames no laboratório neste período. Em 1.800 raspados ungueais ocorreu confirmação da suspeita clínica, sendo diagnosticada onicomicose de diferentes etiologias em 16,24% das amostras clínicas se considerar apenas o total de raspados ungueais analisados e 9,82% considerando o número total de exames realizados no período em estudo.

Do total de 1.800 raspados ungueais com cultura positiva, em 1.050 exames foram encontradas leveduras como agente isolado, representando 58,33%, seguido por 583 casos onde os dermatófitos foram isolados, o que representou 32,39% e 167 exames positivos (9,28%) em que foram identificados fungos filamentosos não dermatófitos (fungos emergentes) como agentes primários das onicomicoses diagnosticadas, conforme gráfico 1.

**Gráfico 1** - Frequência de onicomicoses em grupos de agentes etiológicos diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.



Dentre os 1.050 casos (58,33%) de onicomicose causadas por leveduras, destacam-se como agentes etiológicos em 91,14% a *Candida* spp. (n=957) e em 8,86% o *Trichosporon* spp. (n=93). Considerando o número total de casos de onicomicoses (n=1800) foram obtidos os seguintes resultados: *Candida* spp. 53,16% e *Trichosporon* spp. 5,17%.

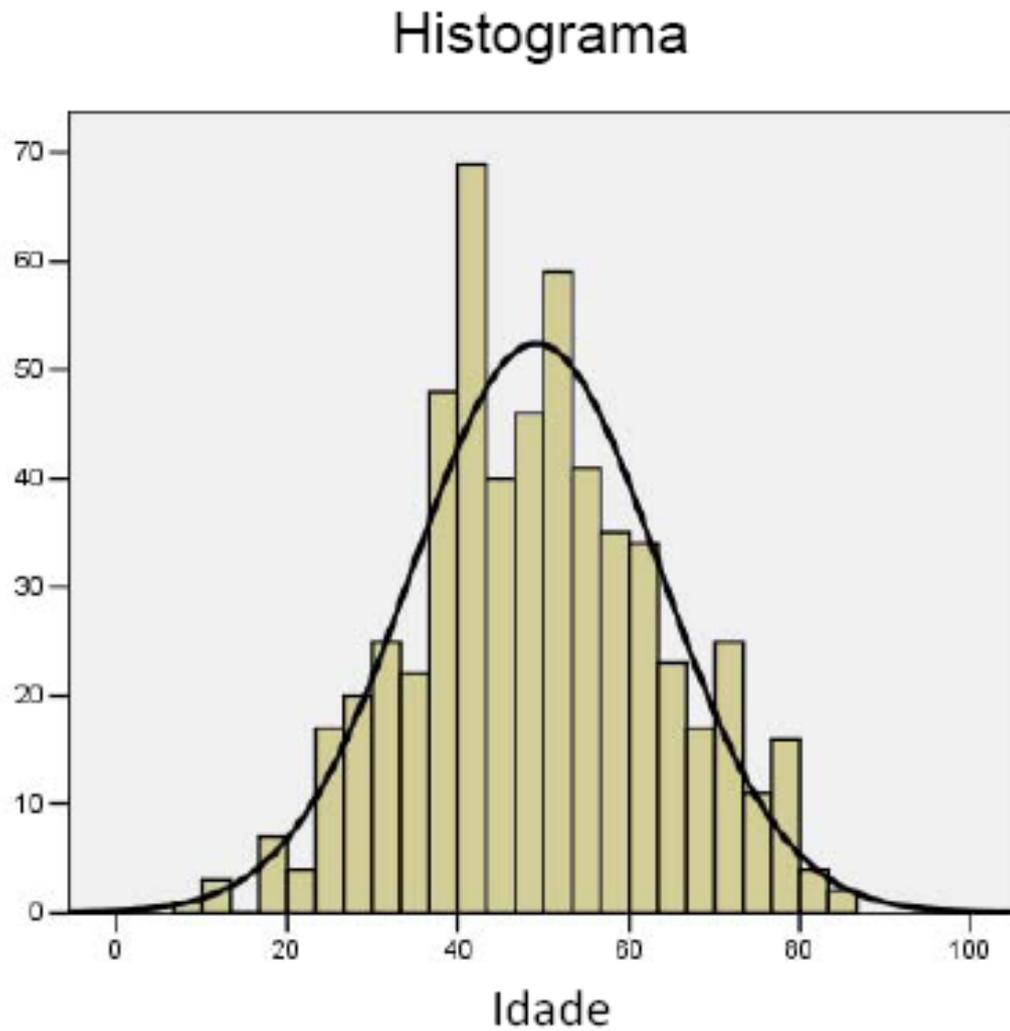
Do total de 167 casos (9,28%) de onicomicose causada por fungos filamentosos não dermatófitos, os agentes etiológicos mais isolados foram pertencentes aos gêneros *Fusarium* spp. em 93 amostras clínicas (55,69%) e *Scytalidium* spp. em 48 amostras (28,74%), seguidos dos demais que, eventualmente, foram isolados nas culturas nestes 5 anos de estudo: *Aspergillus* spp. (n= 8; 4,79%), *Geotrichum* spp. (n= 7; 4,19%), *Trichoderma* spp. (n= 6; 3,59%), *Penicillium* spp. (n= 3; 1,80%), *Alternaria* spp. (n= 1; 0,60%) e *Scopulariopsis* spp. (n=1; 0,60%). Considerando o número total de casos de onicomicoses (n=1800) foram obtidos os seguintes resultados: *Fusarium* spp. 5,17%; *Scytalidium* spp. 2,66%; *Aspergillus* spp. 0,44%; *Geotrichum* spp. 0,39%; *Trichoderma* spp. 0,33%;

*Penicillium* spp. 0,17%; *Alternaria* spp. 0,06% e *Scopulariopsis* spp. 0,06%.

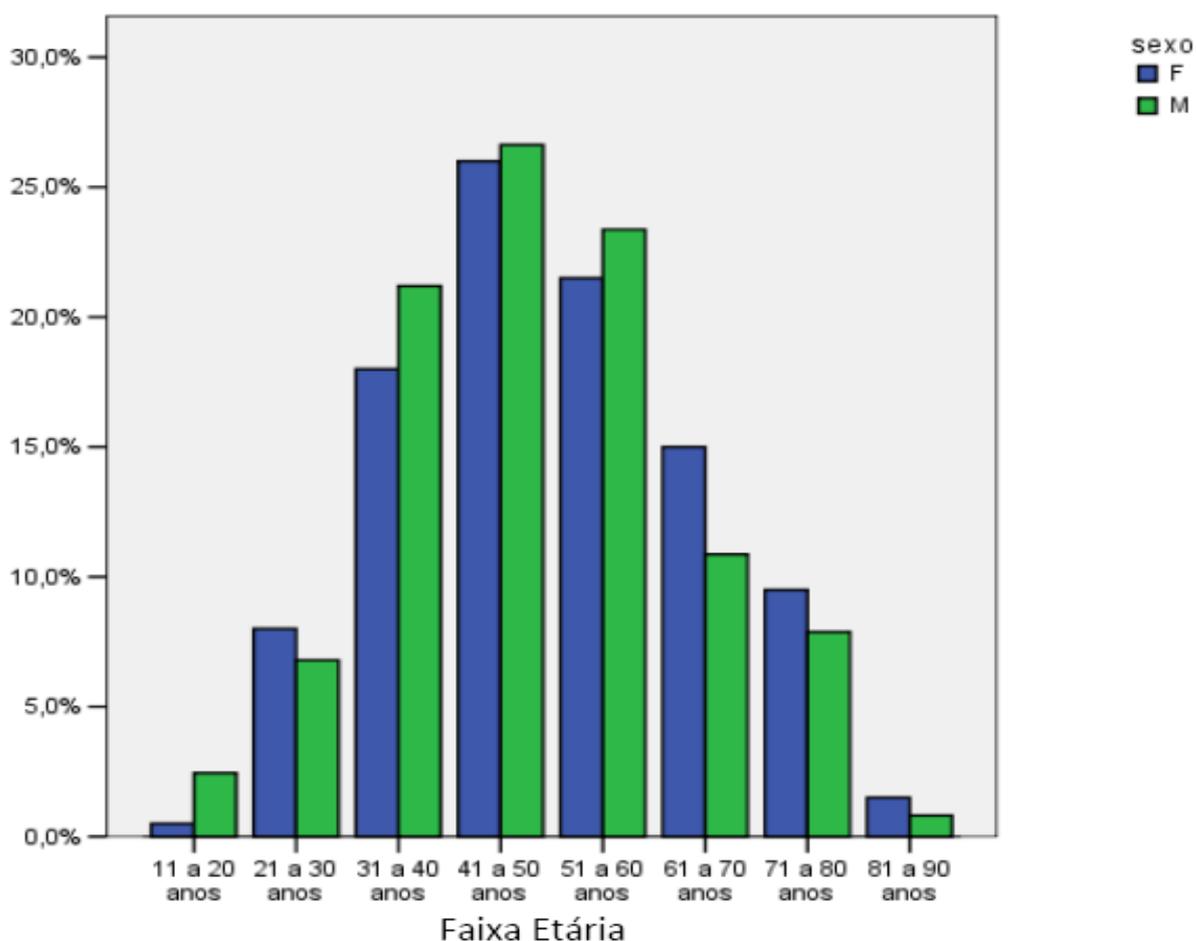
Esta pesquisa limitou-se a analisar 583 casos (32,39%) com cultura positiva para os fungos do grupo dos dermatófitos. Nossa amostra foi constituída por 568 pacientes com diagnóstico clínico de onicomicose confirmado através de exame direto e cultura, 368 homens com idade média de 48,30 anos (desvio-padrão= 14,243) e 200 mulheres com idade média de 50,68 anos (desvio-padrão= 14,675), sendo os pacientes do sexo masculino os mais acometidos (64,79%). Inicialmente, foram encontrados 583 casos de onicomicoses, mas apenas considerados válidos 568, quando se faz referência ao número de pacientes, uma vez que foram excluídos 15 casos de onicomicoses em algumas tabelas por se tratarem de pacientes com mais de um sítio anatômico acometido.

Em relação a idade dos pacientes (média= 49,14 anos; desvio-padrão= 14,428), as faixas etárias de maior acometimento foram entre 41 e 50 anos (26,4%), tanto em homens (26,6%) quanto em mulheres (26,0%); entre 51 e 60 anos (22,7%), 23,4% em homens e 21,5% em mulheres e entre 31 e 40 anos (20,1%), 21,2% em homens e 18,0% em mulheres, seguida das faixas etárias de menor ocorrência, tais como: 12,3% entre 61 e 70 anos; 8,5% entre 71 e 80 anos; 7,2% entre 21 e 30 anos e das faixas de mínima ocorrência 1,8% entre 11 e 20 anos e 1,1% entre 81 e 90 anos. Não houveram pacientes com idade inferior a 10 anos com diagnóstico confirmado de onicomicose. Entre os homens o número de casos de onicomicoses causadas por dermatófitos foi muito semelhante dos 31 anos até 60 anos, enquanto que nas mulheres entre 41 e 60 anos, conforme gráfico 2, gráfico 3 e tabela 1.

**Gráfico 2** - Histograma das frequências etárias dos pacientes (n=568) atendidos no Laboratório ID situado na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.



**Gráfico 3** – Frequência do número de pacientes (n=568) distribuídos por faixa etária segundo o sexo atendido no Laboratório ID situado na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.



Durante este período foram atendidos 6290 pacientes com unhas comprometidas, dos quais 227 indivíduos (170 mulheres e 57 homens) possuíam informações incompletas em suas fichas de identificação, sendo descartados do estudo e seus dados considerados inválidos para a análise estatística. Então, apenas 6.063 pacientes foram analisados, destes as faixas etárias que mais procuraram atendimento para esclarecimento de provável onicomicose foram entre 41-50 anos e 51-60 anos, tanto homens quanto mulheres, destes somente 568 pacientes tiveram diagnóstico de onicomicose causada por dermatófitos confirmado através do exame direto e da cultura, conforme tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição do número de pacientes com aparência anormal das unhas atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007 segundo a idade.

Grupo	Pacientes com unha anormal						Pacientes com onicomicose*					
	Homem		Mulher		Total		Homem		Mulher		Total	
	N	(%)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>0-10</b>	44	(3)	107	(2,3)	151	(2,5)	0		0		0	
<b>11-20</b>	46	(3,1)	112	(2,4)	158	(2,6)	9	(2,4)	1	(0,5)	10	(1,8)
<b>21-30</b>	160	(10,8)	516	(11,3)	676	(11,1)	5	(6,8)	16	(8,0)	41	(7,2)
<b>31-40</b>	257	(17,4)	740	(16,2)	997	(16,4)	78	(21,2)	36	(18,0)	114	(20,1)
<b>41-50</b>	312	(21,1)	1049	(22,3)	1361	(22,4)	98	(26,6)	52	(26,0)	150	(26,4)
<b>51-60</b>	313	(21,1)	1130	(24,7)	1443	(23,8)	86	(23,4)	43	(21,5)	129	(22,7)
<b>61-70</b>	223	(15,1)	592	(12,9)	815	(13,4)	40	(10,9)	30	(15,0)	70	(12,3)
<b>71-80</b>	107	(7,2)	298	(6,5)	405	(6,7)	29	(7,9)	19	(9,5)	48	(8,5)
<b>81-90</b>	19	(1,3)	38	(0,8)	57	(0,9)	3	(0,8)	3	(1,5)	6	(1,1)
<b>Ignorado<sup>(A)</sup></b>	57		170								15	
<b>Total</b>	1538		4752		6290						583	(100)
<b>Total Válido</b>	1481	(100)	4582	(100)	6063	(100)	368	(100)	200	(100)	568	(97,4)

\* Pacientes com onicomicoses por dermatófitos.

<sup>(A)</sup> Para efeito de cálculo esses dados não foram considerados.

Para a confirmação do diagnóstico clínico através do estudo micológico todos os raspados ungueais foram submetidos a exame direto com NaOH a 20%, que apresentou-se positivo em 91,3% (n=532), sendo evidenciadas hifas hialinas septadas e artroconídios como estruturas típicas de dermatófitos em parasitismo e 8,7% dos exames mostraram-se negativos (n=51), uma vez que não foram visualizadas estruturas fúngicas. Posteriormente, as amostras clínicas foram submetidas a isolamento em cultura, a qual apresentou resultado positivo para

dermatófitos em 583 amostras clínicas, conforme tabela 2.

**Tabela 2** – Resultado dos exames micológicos realizados nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

	Unha do pé		Unha da mão		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>NaOH positivo com cultura positiva</b>	524	(91,3)	8	(88,9)	532	(91,3)
Homem/Mulher = 345/186						
<b>NaOH negativo com cultura positiva</b>	50	(8,7)	1	(11,1)	51	(8,7)
Homem/Mulher = 30/21						
<b>Total de exames</b>	574	(98,5)	9	(1,5)	583	(100)
Homem/Mulher = 375/207						

Nos 583 raspados ungueais foram isolados dermatófitos relacionados aos três diferentes tipos de habitat ecológico, tais como: 0,7% (n=4) das amostras foram encontrados dermatófitos geofílicos cujo habitat natural é o solo; 26,1% (n=152) foram espécies zoofílicas que normalmente parasitam outros animais e em 73,2% (n=427) das amostras clínicas foram isoladas espécies antropofílicas que têm o homem como hospedeiro natural, sendo estes dermatófitos os mais encontrados tanto nos pacientes do sexo masculino (75,2%) quanto do sexo feminino (69,6%), conforme tabela 3.

**Tabela 3** – Frequência dos dermatófitos relacionados com seu habitat natural nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes do sexo feminino e masculino atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

Habitat	Sexo				Total	
	Mulher		Homem		N	%
	N	%	N	%		
<b>Geofílico</b>	3	(1,4)	1	(0,3)	4	(0,7)
<b>Zoofílico</b>	60	(29,0)	92	(24,5)	152	(26,1)
<b>Antropofílico</b>	144	(69,6)	282	(75,2)	427	(73,2)
<b>Total</b>	207	(100)	375	(100)	583	(100)

Em relação ao sítio anatômico, os dermatófitos foram predominantemente isolados em unhas dos pés, sendo observados em 98,5% dos casos (n=574), em 0,5% foram isolados dermatófitos geofílicos como agentes etiológicos, seguidos pelos zoofílicos em 26,5% e antropofílicos em 73,0%, enquanto que as unhas das mãos foram acometidas em 1,5% dos casos (n=9), tendo os seguintes dermatófitos responsáveis pelas onicomicoses: 88,9% antropofílicos e 11,1% geofílicos, não sendo observado nenhum caso provocado pelos zoofílicos, conforme tabela 4.

**Tabela 4** – Frequência dos dermatófitos relacionados com o sítio anatômico nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

Habitat	Localização				Total	
	Pé		Mão		N	%
	N	%	N	%		
Geofílico	3	(0,5)	1	(11,1)	4	(0,7)
Zoofílico	152	(26,5)	0		152	(26,1)
Antropofílico	419	(73,0)	8	(88,9)	427	(73,2)
<b>Total</b>	<b>574</b>	<b>(98,5%)</b>	<b>9</b>	<b>(1,5%)</b>	<b>583</b>	<b>(100)</b>

Em nosso estudo os agentes etiológicos envolvidos nos 583 casos (32,39%) de onicomicoses de pés e mãos foram as seguintes espécies de dermatófitos: 61,7% *Trichophyton rubrum*; 25,4% *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*; 8,7% *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*; 1,9% *Epidermophyton floccosum*; 0,9% *T. tonsurans*; 0,7% *Microsporum canis* e 0,7% *M. gypseum*. Todos estes fungos foram isolados de material clínico coletado de unhas dos pés, enquanto que apenas *T. rubrum*, *M. gypseum* e *T. tonsurans* encontrados nas unhas das mãos, conforme tabela 6. Considerando o número total de casos de onicomicoses (n=1800) foram obtidos os seguintes resultados: *T. rubrum* 20%; *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* 8,2%; *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* 2,8%; *E. floccosum* 0,6%; *T. tonsurans* 0,3%; *M.canis* 0,2% e *M. gypseum* 0,2%.

Nos 574 casos diagnosticados de onicomicoses nas unhas dos pés, representando 98,5% do total considerando os dermatófitos como agente etiológico os mais frequentes foram *T. rubrum* (61,5%), *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (25,8%) e o *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (8,9%), seguidos pelo *E. floccosum* (1,9%); *M. canis* (0,7%); *T. tonsurans* (0,7%) e *M. gypseum*

(0,5%). Ocorreu predomínio de onicomicose subungueal distal lateral e a localização preferencial em 81,7% dos casos foi a unha do hálux (n=469), conforme tabela 6.

Entre os 9 casos de onicomicoses diagnosticadas nas unhas das mãos, representando 1,5% dos casos, os dermatófitos envolvidos foram *T. rubrum* em 7 casos (77,8%), 2 em mulheres e 5 em homens; *M. gypseum* em 1 caso em homem (11,1%) e *T. tonsurans* em 1 caso em mulher (11,1%). As localizações encontradas foram diferenciadas, sendo 4 casos no terceiro quirodáctilo; 2 casos no primeiro quirodáctilo; 1 caso no segundo quirodáctilo; 1 caso no quarto quirodáctilo e 1 caso no quinto quirodáctilo, conforme tabela 5.

**Tabela 5** - Agentes etiológicos associados a onicomicoses dos pés e mãos nos 583 raspados ungueais coletados de pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

Agentes Etiológicos	Número de Microrganismos					
	Unha do pé		Unha da mão		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Dermatófitos</b>						
<i>Epidermophyton floccosum</i>	11	(1,9)	0		11	(1,9)
<i>Microsporium canis</i>	4	(0,7)	0		4	(0,7)
<i>Microsporium gypseum</i>	3	(0,5)	1	(11,1)	4	(0,7)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	51	(8,9)	0		51	(8,7)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	148	(25,8)	0		148	(25,4)
<i>Trichophyton rubrum</i>	353	(61,5)	7	(77,8)	360	(61,7)
<i>Trichophyton tonsurans</i>	4	(0,7)	1	(11,1)	5	(0,9)
<b>Total</b>	<b>574</b>	<b>(98,5)</b>	<b>9</b>	<b>(1,5)</b>	<b>583</b>	<b>(100)</b>

Os dermatófitos mais isolados em onicomicoses nos pacientes do sexo feminino foram *T. rubrum* (55,6%); *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (27,1%); *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (10,2%), seguidos pelos agentes que tiveram um menor ocorrência, tais como: *E. floccosum* (2,4%); *M. canis* (1,9%); *M. gypseum* (1,4%) e *T. tonsurans* (1,4%), enquanto que nos pacientes do sexo masculino foram encontrados *T. rubrum* (65,3%); *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (24,5%); *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (8,0%); *E. floccosum* (1,6%); *M. gypseum* (0,3%) e *T. tonsurans* (0,3%), porém não foi isolado o *M. canis*, conforme tabela 6.

**Tabela 6** – Frequência dos agentes etiológicos associados a onicomicoses dos pés e mãos nos pacientes do sexo feminino e masculino atendidos no Laboratório ID entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

Agentes Etiológicos	Número de Microrganismos					
	Mulheres		Homens		Total	
	N	%	N	%	N	%
<i>Dermatófitos</i>						
<i>Epidermophyton floccosum</i>	5	(2,4)	6	(1,6)	11	(1,9)
<i>Microsporum canis</i>	4	(1,9)	0		4	(0,7)
<i>Microsporum gypseum</i>	3	(1,4)	1	(0,3)	4	(0,7)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	21	(10,2)	30	(8,0)	51	(8,7)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	56	(27,1)	92	(24,5)	148	(25,4)
<i>Trichophyton rubrum</i>	115	(55,6)	245	(65,3)	360	(61,7)
<i>Trichophyton tonsurans</i>	3	(1,4)	1	(0,3)	4	(0,7)
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>(100)</b>	<b>375</b>	<b>(100)</b>	<b>583</b>	<b>(100)</b>

Através de regressão logística, as variáveis e/ou fatores de associação com o desenvolvimento de onicomicose por dermatófitos - sexo (feminino/masculino), cor (branca / não-branca), contato com animal (sim/não), profissão (grupo 1 / grupo 2), localização (pé / mão), faixa etária (até 20 anos / 21 a 30 anos / 31 a 40 anos / 41 a 50 anos / 51 a 60 anos / 61 a 70 anos / 71 anos ou mais) e ano de diagnóstico (2002 / 2003 / 2004 / 2005 / 2006 / 2007) - foram analisadas levando em consideração a positividade da cultura dos raspados ungueais, sendo constatado que as variáveis profissão (p-valor = 0,587) e cor (p-valor = 0,204) não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos estudados, pois foi encontrado um p-valor não significativo (p-valor > 0,05), indicando que as proporções obtidas tanto nos positivos quanto nos negativos são equivalentes; já as variáveis sexo (p-valor <0,001), contato com animal (p-valor = 0,025), localização (p-valor <0,001), faixa etária (p-valor <0,001) e ano de diagnóstico (p-valor = 0,025) apresentaram diferenças significativas entre os grupos, uma vez que o p-valor encontrado foi significativo (p-valor < 0,05), indicando que as proporções obtidas tanto nos positivos quanto nos negativos são diferentes, conforme tabela 7.

**Tabela 7** - Distribuição das características dos pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007 segundo o resultado da cultura.

Variáveis	Categorias	Positivo		Negativo		p-valor
		N	(%)	N	(%)	
<b>PROFISSÃO</b>	Grupo 1	112	(20.4%)	1249	(21.4%)	0,587
	Grupo 2	438	(79.6%)	4587	(78.6%)	
<b>SEXO</b>	Feminino	207	(35.6%)	4755	(75.5%)	<b>&lt;0.001</b>
	Masculino	375	(64.4%)	1539	(24.5%)	
<b>COR</b>	Branca	512	(90.1%)	5461	(91.8%)	0,204
	Não branca	56	(9.9%)	491	(8.2%)	
<b>CONTATO ANIMAL</b>	Não	379	(69.2%)	3684	(64.3%)	<b>0,025</b>
	Sim	169	(30.8%)	2047	(35.7%)	
<b>LOCALIZAÇÃO</b>	Pé	574	(98.5%)	5574	(87.4%)	<b>&lt;0.001</b>
	Mão	9	(1.5%)	801	(12.6%)	
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	Até 20 anos	11	(1.9%)	333	(5.5%)	<b>&lt;0.001</b>
	21 e 30 anos	41	(7.2%)	676	(11.1%)	
	31 a 40 anos	114	(20.0%)	1001	(16.4%)	
	41 a 50 anos	150	(26.4%)	1364	(22.3%)	
	51 a 60 anos	129	(22.7%)	1447	(23.7%)	
	61 a 70 anos	70	(12.3%)	816	(13.4%)	
	71 anos ou mais	54	(9.5%)	466	(7.6%)	
<b>ANO</b>	2002	106	(18.2%)	905	(14.2%)	<b>0,025</b>
	2003	95	(16.3%)	1024	(16.1%)	
	2004	123	(21.1%)	1251	(19.6%)	
	2005	84	(14.4%)	1207	(18.9%)	
	2006	111	(19.0%)	1226	(19.2%)	
	2007	64	(11.0%)	764	(12.0%)	

Após análise foi verificado que as variáveis sexo, localização, faixa etária, contato com animal e ano de diagnóstico apresentaram significância estatística na positividade da cultura, porém para obter o melhor modelo de regressão logística foram incluídas as seguintes variáveis: sexo, localização e faixa etária, visto que, sugerem associação com a ocorrência de onicomicose por dermatófitos.

Foi evidenciado que a positividade da cultura dos raspados ungueais está significativamente associada ao sexo masculino (p-valor <0,001); ao acometimento dos pés (p-valor < 0,001) e ao aumento da idade, uma vez que pacientes com idade igual ou superior a 31 anos apresentaram associação com ocorrência de onicomicose, conforme tabela 8.

**Tabela 8** - Modelo logístico na determinação de cultura positiva de acordo com as características dos pacientes atendidos no Laboratório ID na cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2002 e agosto de 2007.

Variáveis	Categorias	OR	IC(OR)95%	p-valor
<b>SEXO</b>	Masculino	5,758	4,792-6,919	<b>&lt;0,001</b>
	Feminino	1,000	-	
<b>LOCALIZAÇÃO</b>	Pé	9,855	4,862-19,973	<b>&lt;0,001</b>
	Mao	1,000	-	
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	Até 20 anos	1,000	-	
	21 a 30 anos	1,821	0,910-3,645	0,090
	31 a 40 anos	3,017	1,582-5,755	<b>0,001</b>
	41 a 50 anos	2,946	1,557-5,576	<b>0,001</b>
	51 a 60 anos	2,533	1,334-4,810	<b>0,004</b>
	61 a 70 anos	2,190	1,128-4,251	<b>0,021</b>
	71 anos ou mais	3,087	1,562-6,099	<b>0,001</b>

\*Teste de Hosmer & Lemeshow (p=0.599)

## 6. DISCUSSÃO

A prevalência de onicomicose de qualquer etiologia observada no presente estudo foi de 9,82% e se considerar apenas os raspados ungueais submetidos ao exame micológico a ocorrência foi de 16,24%, sendo semelhante a frequência de 9,1% reportada por Gupta et al. (1997) em seu estudo no Canadá. Entretanto, estes resultados divergem dos relatados por Florencio & Romero-Balmas (1999) e Araújo et al. (2003a), que observaram onicomicoses em 24,56% e 19,35% dos casos respectivamente. Essas divergências, provavelmente, se devam ao fato dos estudos serem realizados em períodos mais curtos e apresentarem amostras de tamanhos diferenciados.

As onicomicoses causadas por dermatófitos são comuns em várias partes do mundo como constatado em estudos realizados por Del Palacio et al. (1999) em que a onicomicose esteve presente em 17,5% dos casos; por Midgley & Moore (1998) em que os dermatófitos foram responsáveis por 85% de todas as unhas positivas e 93% se considerar apenas as unhas dos pés isoladamente; por Perea et al. (2000) em que a prevalência foi de 2,8% da população adulta de Madrid; por Chinelli et al. (2003) com uma ocorrência de 14,8% dos casos; por Rich et al. (2003) em 91% dos casos e por Araújo et al. (2003a) em 3,53% dos casos. Enquanto que, no presente estudo os dermatófitos foram isolados em 583 amostras oriundas de pacientes com alterações ungueais, representando 32,39% dos raspados ungueais positivos. Diversas são as razões para a existência dessas divergências em relação as frequências, dentre elas destacamos: o fato dos estudos serem conduzidos em países de diferentes continentes, com condições climáticas distintas, apresentarem movimentos migratórios intensos e diferenciados e a população em estudo apresentar hábitos de higiene e culturais diferenciados.

No presente trabalho constatamos uma evidente distribuição de onicomicoses segundo o sexo, correspondendo a 64,79% dos casos nos pacientes do sexo masculino e 35,21% no sexo feminino. Portanto, o fato de ocorrer predomínio de onicomicoses por dermatófitos nos homens foi semelhante ao constatado por Mazón et al. (1997); Del Palacio et al. (1999); Perea et al. (2000) e Kazemi (2007). A maior ocorrência nos pacientes do sexo masculino pode ser resultado de uma maior tendência a traumas devido ao uso de calçados fechados, o que facilita a transpiração, principalmente, por residirem em uma cidade de clima tropical, bem como o hábito de praticar esportes.

Em relação ao sexo mais acometido por onicomicoses, nossos resultados discordam dos encontrados por Luque et al. (1997) em Rosario na Argentina, com significativo predomínio de onicomicoses entre as mulheres; por Hernández-Salazar et al. (2007) na Espanha, com discreto predomínio de casos entre as mulheres, sendo afirmado não ser significativo e, provavelmente, ser devido a uma maior procura destas pacientes ao atendimento médico; por Araújo et al. (2003a) no Rio de Janeiro com maior proporção de pacientes do sexo feminino com onicomicose, sugerindo que as mulheres apresentam maior risco de desenvolver onicomicose devido ao uso de sapatos de salto alto; por Chinelli et al. (2003) em que os pacientes do sexo feminino foram mais acometidos (59,7%) e por Elewski et al. (2002) nos Estados Unidos em que tanto pacientes do sexo masculino (51%) quanto do sexo feminino (49%) foram igualmente representados.

Foi constatado um predomínio de onicomicoses entre os pacientes adultos com idade média de 49,14 anos, sendo mais acometidos os pacientes com idades entre 31 e 60 anos de ambos os sexos, representando 69,10% da população em estudo, sendo a faixa etária mais afetada entre 41 e 50 anos, coincidindo com os resultados de Hernández-Salazar et al. (2007) em que os pacientes mais acometidos tinham entre 20 e 50 anos, representando quase 60% dos pacientes; de Arrese et al. (2005) que relata predomínio de pacientes entre 40 e 60 anos e de Araújo et al. (2003a) em que a maioria dos pacientes tinham idade superior a 40 anos, sendo a faixa etária mais prevalente entre 50 e 60 anos. Entretanto, nossos resultados divergem do predomínio de pacientes com mais de 65 anos relatado por Elewski et

al. (2002), provavelmente devido ao fato do estudo ter sido conduzido nos Estados Unidos com uma população oriunda de diferentes regiões do país e com idade superior a 18 anos selecionadas pelos médicos por apresentarem sinais e sintomas de onicomicoses.

O predomínio de onicomicoses em diferentes faixas etárias, assim como em nosso estudo, também foi relatado em outros estudos conduzidos por Gupta et al. (1997) no Canadá que relatou maior ocorrência nos pacientes com idade superior a 40 anos; por Del Palacio et al. (1999) constatando um predomínio em indivíduos com idade superior a 20 anos (95,4%) e por Kazemi (2007) no Irã que encontrou um maior número de onicomicoses em pacientes com idades entre 11 e 40 anos, ocorrendo diferença significativa entre mulheres e homens.

Segundo alguns autores os adultos em idade produtiva são mais afetados porque estão mais expostos aos fatores de risco, tais como: envelhecimento, uso prolongado de sapato fechado e prática de atividades físicas (HERNÁNDEZ-SALAZAR et al., 2007).

Os fatores que podem contribuir para o aumento da prevalência de onicomicoses em pacientes da terceira idade são mencionados em alguns trabalhos, dentre eles temos: a redução da taxa de crescimento da lâmina ungueal; o aumento da fragilidade da unha devido a perda de lipídios, tornando a unha mais suscetível a quebras; o aumento da possibilidade de sofrer traumatismos; o aumento da exposição ao possível patógeno; a dificuldade de manter a higiene e o cuidado com os pés e a diminuição da imunidade, tornando esta população mais suscetível a infecções por fungos (TORRES-RODRÍGUEZ & LOPÉZ-JODRA, 2000; ARAÚJO et al., 2003<sup>a</sup>; ERRESE et al., 2005), também acreditamos ser a razão para tal incremento.

As onicomicoses produzidas por dermatófitos são raras entre as crianças, como mostrado em um estudo epidemiológico em que a prevalência entre 6 e 11 anos foi de 0,09% e entre 12 e 17 anos foi de 0,19% e em outros estudos realizados em diferentes partes do mundo que relatam uma prevalência variando de 0,1% a 2,6%. O fato de onicomicose por dermatófitos ser infrequente nesta faixa etária foi constatado em nosso estudo, onde diagnosticamos 10 casos (1,8%) em pacientes

entre 11 e 20 anos e nenhum caso em indivíduos com idade inferior a 10 anos (ARENAS & RUIZ-ESMENJAUD, 2004; ARRESE et al., 2005).

Segundo alguns autores a baixa frequência de onicomicoses em crianças pode ser atribuída a ausência de fatores e/ou condições locais que favoreçam o desenvolvimento destas micoses, tais como: crescimento mais rápido das unhas, menor área superficial para a invasão dos propágulos infectantes, probabilidade reduzida de traumas, menor contato com os conídios infectantes e menor incidência de *tinea pedis* (TORRES-RODRÍGUEZ & LOPÉZ-JODRA, 2000; ARENAS & RUIZ-ESMENJAUD, 2004).

No estudo realizado na Bélgica por Arrese et al. (2005) foi relatado que as onicomicoses são mais frequentes a partir dos 20 anos de idade, aumentando progressivamente com a idade. Os autores reafirmam que o aumento da prevalência de onicomicose com a idade é devido a demora no crescimento das unhas, modificações na sua composição e diminuição das defesas imunes intrínsecas do paciente e relatam que após os 40 anos podem se manifestar alguns problemas de saúde, tais como: insuficiência venosa e endocrinopatias, com grande destaque para o diabetes, que facilitam o desenvolvimento de onicomicoses. Resultados semelhantes foram constatados no presente estudo em que ocorreu predomínio de pacientes com idades entre 31 e 60 anos.

Segundo Midgley & Moore (1998) a prevalência de onicomicose aumenta com a idade, sendo rara em crianças na pré-puberdade e significativamente elevada em adultos acima de 55 anos de idade. O fato de ocorrer um incremento da ocorrência de onicomicoses com o aumento da idade e, raramente, ser diagnosticada em crianças também foi constatado em nosso estudo, mas divergimos na questão das faixas etárias mais frequentes, porque encontramos um predomínio de pacientes com idades entre 31 e 60 anos.

O exame direto é de grande importância pela sua simplicidade de execução e rapidez com que fornece os resultados; porém é utilizado somente para triagem, uma vez que demonstra a existência ou não de estruturas fúngicas, podendo apenas indicar a etiologia da micose tomando como base a morfologia das hifas, as quais devem ser septadas hialinas e regulares típicas de dermatófito em parasitismo. No

presente estudo o exame direto mostrou-se positivo em 91,3% das amostras, sendo evidenciadas hifas septadas hialinas e arthroconídios. Este achado é importante, juntamente com o resultado da cultura para confirmar o diagnóstico, sendo considerado uma ferramenta auxiliar para a definição da etiologia das onicomicoses (ELEWSKI, 1996; TORRES-RODRÍGUEZ & LOPÉZ-JODRA, 2000).

Nossos resultados divergem do estudo realizado por Luque et al. (1997) em que o exame direto mostrou-se positivo em 40% das amostras. Entretanto, estruturas fúngicas semelhantes a que evidenciamos foram citadas no relato de Florencio & Romero-Balmas (1999), no qual o exame direto evidenciou elementos fúngicos em 85,1% das amostras e no estudo de Hernández-Salazar et al. (2007), onde o exame direto mostrou-se positivo em 92% das amostras, sendo evidenciadas hifas hialinas septadas em 87,9% e em 3,4% das amostras hifas hialinas septadas com arthroconídios e arthroconídios isolados.

Em relação ao sítio anatômico, em nosso estudo foi constatado que as onicomicoses nas unhas dos pés foram as mais frequentes, representando 98,5% dos casos, enquanto que as unhas das mãos acometidas em 1,5% dos casos diagnosticados. O predomínio de onicomicoses por dermatófitos nas unhas dos pés tem sido relatado em diversos trabalhos em diferentes países, conduzidos por Luque et al. (1997); Gupta et al. (1997); Midgley & Moore (1998); Elewski et al. (2002) e Araújo et al. (2003a).

Um fato interessante foi constatado no estudo de Kazemi (2007), onde 41% das onicomicoses foram diagnosticadas nas unhas das mãos e 59% nas unhas dos pés, diferentemente da frequência encontrada em nosso estudo nas unhas das mãos e pés 1,5% e 98,5% respectivamente. O fato de Kazemi constatar uma elevada ocorrência de onicomicoses nas unhas das mãos foi justificada pelo tipo de economia voltada a criação de animais existente na região de estudo.

Também divergem de nossos resultados, as frequências encontradas por Elewski et al. (2002) e Araújo et al. (2003a), onde a onicomicose nas unhas das mãos estiveram presentes 10% e 6,8% dos pacientes, sendo a maioria mulheres afetadas.

Alguns autores sugerem que ocorra um maior número de onicomicoses nas

unhas dos pés de pacientes suscetíveis a *tinea pedis*, tais como: desportistas, trabalhadores de minas de carvão e nadadores, por acreditarem que a onicomicose resulte da propagação dos fungos a partir dos espaços interdigitais dos pés. Enquanto outros justificam a elevada ocorrência através da lenta taxa de crescimento (crescem mensalmente 1 mm, levando entre 12 e 18 meses para a troca) e a maior exposição ao trauma (MIDGLEY & MOORE, 1998; ARAÚJO et al., 2003a).

O fato da localização preferencial em 81,7% das onicomicoses ser a unha do hálux em nosso estudo, coincidiu com o achado de Gupta et al. (1997); Araújo et al. (2003a) e Hernández-Salazar et al. (2007). Segundo muitos autores o predomínio da unha do hálux deve ser atribuído ao fato de ser maior e mais exposta a traumatismos, o que acreditamos também ser a razão dos nossos resultados serem semelhantes ao dos autores citados (ARAÚJO et al., 2003a).

Em nosso estudo a maioria das unhas apresentava onicomicose subungueal distal e lateral, concordando com diversos estudos que descrevem ser a forma clínica mais associada com os dermatófitos, principalmente, o *T. rubrum* e *T. mentagrophytes var interdigitale*, sendo afirmado por alguns autores que a invasão dos fungos inicia-se pela parte distal da lâmina ungueal e estende-se gradativamente durante anos para a região proximal. O que também foi constatado em nosso estudo, uma vez que na maioria das culturas foram isolados estes dois dermatófitos, sendo o primeiro o mais frequente. (GUPTA et al., 1997; MIDGLEY & MOORE, 1998; BARAN et al., 2000; PEREA et al., 2000; ARAÚJO et al., 2003a; CARRILLO-MUNÓZ, 2004; HERNÁNDEZ-SALAZAR et al., 2007; ZANARDI et al., 2008). Estes resultados são semelhantes aos relatados por Luque et al. (1997), onde ocorreu um predomínio da forma subungueal distal e lateral, mas diferem dos encontrados por Hernández-Salazar et al. (2007), no México, onde foi constatado que a forma clínica predominante foi a onicomicose distrófica total, seguida da subungueal distal e lateral, segundo os autores isso pode ser justificado pelo fato dos pacientes procurarem auxílio médico tardiamente, permitindo que a onicomicose progredisse durante anos até que a unha fosse invadida por completo.

De acordo com alguns autores os dermatófitos são ubíquos e considerados

os principais agentes envolvidos em onicomicoses, por esta razão, afirmam que não existe nenhuma área geográfica ou grupo de indivíduos que se encontrem isolados destes fungos (DEL PALACIO et al., 1999; Rich et al., 2003). No presente estudo os dermatófitos foram isolados em 583 amostras (32,39%), sendo as espécies mais encontradas listadas na seguinte ordem: *T. rubrum* (61,7%); *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (25,4%); *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (8,7%); *E. floccosum* (1,9%); *T. tonsurans* (0,9%); *M. canis* (0,7%) e *M. gypseum* (0,7%). Resultados semelhantes foram relatados nos estudos de Elewski et al. (2002), Midgley & Moore (1998), Rich et al. (2003), Mazón et al. (1997), Chinelli et al. (2003), onde constataram que *T. rubrum* foi o dermatófito mais frequente, com ocorrência variando de 67% a 84% nos diferentes estudos, seguido por *T. mentagrophytes* e *E. floccosum* e com eventual ocorrência isolaram *T. tonsurans*, *M. canis* e *M. gypseum*.

No estudo de Del Palacio et al. (1999), em Madrid, *T. rubrum* foi a agente mais prevalente, representando 88,7%, seguido por *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (7,02%), *E. floccosum* (0,9%), *M. canis* (0,9%), *T. violaceum* (0,7%), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (0,7%), *T. tonsurans* (0,5%), *T. verrucosum* (0,2%) e *M. gypseum* (0,2%), porém diverge de nossos resultados por isolar dois dermatófitos não demonstrados em nosso estudo, que são *T. violaceum* e *T. verrucosum*.

Quanto a adaptação parasitária geral, 73,2% das onicomicoses do nosso estudo foram ocasionadas por fungos antropofílicos com destaque *T. rubrum* (61,7%), seguido por *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (8,7%), *E. floccosum* (1,9%) e *T. tonsurans* (0,9%), semelhante predomínio foi relatado por Florencio & Romero-Balmas (1999) na Espanha; porém, contrariando o que foi constatado por Kazemi (2007), no noroeste do Irã, em que 65,5% das onicomicoses foram causadas por dermatófitos zoofílicos (31% *T. mentagrophytes*; 21% *T. verrucosum*; 14% *M. canis*), sendo sugerido pelo autor que a *tinea unguium* estivesse associada aos cuidados com os animais e ao contato direto ou indireto com seus produtos (lã e couro); por ser uma região de criação de ovinos e bovinos, bem como pela existência de animais domésticos (cães e gatos) na maioria das residências nesta região do Irã.

O fato de ocorrer predomínio de dermatófitos antropofílicos no presente estudo pode ser justificado por se tratar de um levantamento com pacientes residentes na cidade do Rio de Janeiro, importante centro urbano e econômico, cidade turística com intensos movimentos migratórios, urbanizada e de clima quente, o que proporciona a prática de atividades físicas ao ar livre e/ou em academias e o hábito de frequentar piscinas, saunas, clubes. Isto permite o contato direto e/ou indireto entre pessoas infectadas e possíveis fontes no ambiente onde os humanos convivem, uma vez que estes indivíduos são os hospedeiros naturais deste grupo de fungos.

O dermatófito antropofílico *T. rubrum* foi a espécie mais isolada em nosso levantamento, reforçando os dados relatados na literatura mundial que apontam este fungo como o mais cosmopolita e implicado em onicomicoses na atualidade. Estudos conduzidos no Brasil nos estados do Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo; na Espanha, nas cidades de Madrid, Navarra e Granada; na Polônia; nos Estados Unidos e no Reino Unido confirmam esta elevada percentagem de isolamento de *T. rubrum*. Entretanto, divergem do resultado constatado por Kazemi (2007) que encontrou *T. rubrum* em 7% das culturas (MAZÓN et al., 1997; MALESZKA & RATKA, 1998; MIDGLEY & MOORE, 1998; DEL PALACIO et al., 1999; FLORENCIO & ROMERO-BALMAS, 1999; PEREA et al., 2000; ELEWSKI et al., 2002; ARAÚJO et al., 2003b; CHINELLI et al., 2003; RICH et al., 2003; AQUINO et al., 2007).

A incidência de *T. rubrum* tem aumentado, consideravelmente, nos últimos anos, segundo Hernández-Salazar et al. (2007) nos anos 40 era isolado em 23% das dermatofitoses e na atualidade chega a ser encontrado em 80% dos casos. Enquanto que de acordo com Valentí (1996) *T. rubrum* é mais frequente do que *T. mentagrophytes* e apresenta uma crescente prevalência nos Estados Unidos e na Europa. De acordo com Chinelli et al. (2003) a frequência deste agente aumenta com o processo de urbanização, sendo assim, é um dermatófito predominante nos grandes centros urbanos, o que constatamos em nosso estudo.

A elevada ocorrência de *T. rubrum* em nosso estudo se deve ao fato de ser um fungo altamente adaptado ao parasitismo nos tecidos queratinizados da pele e

seus anexos de humanos, podendo afetar tanto unhas das mãos quanto dos pés e causar uma leve inflamação com tendência a cronicidade, bem como por ser um dermatófito antropofílico, ou seja, apresentar o homem como hospedeiro natural, sendo assim é facilmente transmitido diretamente de pessoa para pessoa (transmissão inter-humana) e indiretamente através do contato com fontes contaminadas no ambiente (OYEKA, 2000; CHINELLI et al., 2003).

*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, fungo antropofílico, que se prolifera melhor nas unhas dos pés, onde há as condições ideais para seu desenvolvimento (VALENTÍ, 1996), foi o terceiro agente etiológico de onicomicoses mais isolado (8,7%) em nosso estudo, fato este não observado por outros autores como no estudo de Midgley & Moore (1998), onde este fungo ocupou a segunda posição e no estudo de Del Palacio et al. (1999) o sexto lugar.

*E. floccosum*, fungo antropofílico de distribuição universal, frequentemente, descrito associado a exposição a lugares públicos, tais como: academias, clubes, chuveiros coletivos e associado a *tinea pedis* plantar e interdigital e, raramente, envolvido em infecções em animais (PEREA et al., 2000), ocupou a quarta posição entre os dermatófitos isolados em nosso estudo, fato não constatado por Del Palacio et al. (1999) e Elewski et al. (2002), onde correspondeu a terceira posição.

*T. tonsurans* é um fungo antropofílico, cosmopolita, trazido para o continente americano pelos colonizadores espanhóis e portugueses, sendo responsável pelo parasitismo endotrix dos pêlos, encontrado, particularmente, nos países da América do Norte e Central (MALESZKA & RATKA, 1998; CHINELLE et al., 2003). Foi o quinto dermatófito isolado em nosso estudo, com baixa frequência de onicomicoses, assim como relatado por Del Palacio et al. (1999). Resultado semelhante ao nosso foi constatado por Maleszka & Ratka (1998), na Polônia, onde foi observado o envolvimento de *T. tonsurans* nas unhas dos pés em 22,3% dos casos, ocupando o 5º lugar entre os fungos isolados.

Em segundo lugar, os agentes mais isolados em nosso estudo foram os dermatófitos zoofílicos (26,1%), sendo isolado *T. mentagrophytes* var *mentagrophytes* (25,4%) e *M. canis* (0,7%), resultados contrários foram constatados

por Kazemi (2007), sendo os dermatófitos antropofílicos classificados nesta posição, dentre eles: 10,5% *T. violaceum*; 7% *T. schoenleinii*; 7% *T. rubrum*; 3% *E. floccosum* e em 3% *T. tonsurans*. Este pesquisador afirma que a baixa prevalência de *T. rubrum* se deve ao fato deste dermatófito não ser nativo no Irã por ser uma região de economia voltada a agropecuária.

*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, fungo zoofílico, cosmopolita, um dos principais dermatófitos envolvidos em dermatofitoses em humanos e animais, adquirido através do contato com o solo, animais domésticos (cão e gato), bovinos, equinos e pássaros (CHINELLI et al., 2003). Foi o segundo agente etiológico de onicomicoses mais isolado (25,4%) em nosso estudo, fato este já observado por Elewski et al. (2002); Aquino et al. (2007); Rich et al. (2003); Mazón et al. (1997); Chinelli et al. (2003) e Del Palacio et al. (1999).

O gênero *Microsporum* raramente parasita as unhas (VALENTÍ, 1996), fato confirmado em nosso estudo, onde as duas espécies *M. canis* e *M. gypseum* foram encontradas em 0,7% dos casos cada uma, ocupando os dois últimos lugares. Provavelmente, isto se deva ao fato de serem dermatófitos zoofílico e geofílico, respectivamente, menos adaptados ao parasitismo em humanos e somente, em condições favoráveis, serem capazes de estabelecer infecção em hospedeiros suscetíveis.

Em relação aos outros agentes etiológicos isolados de raspados ungueais com cultura positiva, as leveduras foram o grupo de fungos mais encontrados em nosso estudo, representando 58,33% do total de unhas com cultura positiva, sendo a *Candida* spp. (91,14%) a espécie mais isolada, resultado semelhante foi encontrado por Luque et al. (1997), tendo predominado as leveduras do gênero *Candida* (70,8%); porém, contrariando os resultados constatados em Londres por Midgley & Moore (1998) e no Rio de Janeiro por Araújo et al. (2003a), em que as leveduras deste gênero estiveram envolvidas em apenas 9% e 48,7% das culturas positivas respectivamente. Enquanto que no estudo de Elewski et al. (2002), não foi isolado nenhum caso de onicomicose por *Candida* spp.

Em nosso estudo os fungos filamentosos não dermatófitos (FFND) foram

isolados em 9,28% das culturas positivas, sendo isolado *Fusarium* spp. e *Scytalidium* spp. na maioria das culturas positivas de FFND, frequência semelhante foi relatada por Midgley & Moore (1998), em Londres, onde os FFND foram responsáveis por 6% das onicomioses, sendo as espécies mais frequentemente isoladas *Scopulariopsis brevicaulis* e *Scytalidium* spp., seguidas por *Acremonium* spp., *Fusarium* spp. e *Aspergillus* spp.; no estudo de Araújo et al. (2003a) no Rio de Janeiro, os fungos não dermatófitos foram isolados em 5,3% das culturas, sendo *Scytalidium* spp. o mais isolado e no estudo de Elewski et al. (2002) em 7% das culturas, representados por *Scopulariopsis brevicaulis* e *Paecilomyces lilacinus*.

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento de onicomioses por dermatófitos, as variáveis: sexo, idade e localização foram analisadas com o objetivo de saber se estão ou não associadas. Ao aplicar o modelo logístico na variável sexo foi constatado que o paciente ser do sexo masculino é um fator de risco para a positividade da cultura, pois o Odds Ratio (OR) encontrado foi de 5,758 com Intervalo de Confiança - IC 95% (OR) – de 4,792 a 6,919, enquanto que ser do sexo feminino é um fator sem influência na positividade da cultura, visto que o OR encontrado foi igual a 1,0. A análise evidenciou que a positividade da cultura dos raspados ungueais está significativamente associada ao sexo masculino (p-valor <0,001).

Em relação a variável localização foi observado que a onicomiose ser localizada nas unhas dos pés é um fator causal para a positividade da cultura, pois o OR encontrado foi de 9,855 com IC 95% de 4,862 a 19,973, enquanto que a mão é um sítio anatômico que não influencia na positividade da cultura. A análise evidenciou que o acometimento dos pés (p-valor < 0,001) foi significativamente associado à positividade da cultura de unhas.

Outra variável estudada foi a faixa etária dos pacientes, sendo a faixa etária até 20 anos um fator sem influência na positividade da cultura, pois o OR foi igual a 1,0; a faixa etária de 21 a 30 anos não é um fator de risco para a positividade da cultura, apesar do valor encontrado para o OR ser igual a 1,821 com IC 95% de 0,910 a 3,645, isto porque o intervalo de confiança inclui o valor 1 que significa dizer que não há diferença estatística entre os grupos estudados (p-valor = 0,090); a faixa

etária entre 31 e 40 anos é considerada um fator de risco para a positividade da cultura, pois o OR encontrado foi de 3,017 com IC 95% entre 1,582 e 5,755, sendo significativamente associada (p-valor = 0,001); a faixa etária de 41 a 50 anos é considerada um fator de risco, pois o OR encontrado foi de 2,946 com IC 95% entre 1,557 e 5,576, sendo significativamente associada (p-valor = 0,001) a positividade da cultura; a faixa etária de 51 a 60 anos é considerada um fator de risco, pois o OR encontrado foi de 2,533 com IC 95% entre 1,334 e 4,810, e é significativamente associada (p-valor = 0,004) a positividade da cultura; a faixa etária de 61 a 70 anos é considerada um fator de risco para a positividade da cultura, pois o OR encontrado foi de 2,190 com IC 95% entre 1,128 e 4,251, sendo significativamente associada (p-valor = 0,021) e a faixa etária de 70 anos ou mais também foi considerada um fator de risco para a positividade da cultura, pois o OR encontrado foi de 3,087 com IC 95% entre 1,562 e 6,099, sendo significativamente associada (p-valor = 0,001). A análise evidenciou que a positividade da cultura está significativamente associada ao aumento de idade, uma vez que pacientes com idade igual ou superior a 31 anos apresentam associação com ocorrência de onicomicose.

Após análise logística ficou demonstrado que ser paciente do sexo masculino; ter idade superior a 31 anos e localização clínica podal são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de onicomicoses causada por dermatófitos na população em estudo. Resultados semelhantes foram relatados por Gupta et al. (1997), constatando que os homens são mais suscetíveis as onicomicoses do que as mulheres e o fato de que a ocorrência de onicomicose aumenta com a idade.

Outros estudos mostram através da análise do fator de risco que idade e sexo estão associados com um elevado risco de desenvolver onicomicose e demonstram através da análise multivariada que a prevalência de onicomicose foi mais elevada em homens que mulheres e aumentou com a idade, fato este justificado pela maior exposição dos pacientes do sexo masculino a traumas nas unhas e ao uso prolongado de calçados fechados como demonstrado no estudo conduzido por Perea et al. (2000).

Diversos fatores de risco vêm sendo estudados, entre eles destaca-se o envelhecimento, sendo afirmado por muitos autores que a onicomicose é uma

patologia rara antes dos 17 anos de idade (ARRESE et al., 2005), conforme demonstrado em nosso estudo.

## 7. CONCLUSÃO

- As onicomicoses foram diagnosticadas com maior frequência entre os pacientes do sexo masculino, sendo constatado um predomínio de casos na faixa etária entre 41 e 50 anos.
- As onicomicoses entre pacientes com idade inferior a 20 anos são raras.
- As onicomicoses nas unhas dos pés são as de maior prevalência, tendo a unha do hálux como localização preferencial.
- Ocorreu o predomínio de onicomicose subungueal distal e lateral.
- Os dermatófitos antropofílicos foram os mais isolados, dentre eles *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *E. floccosum* e *T. tonsurans*.
- *Trichophyton rubrum* foi a espécie predominantemente isolada.
- Os dermatófitos com menor frequência foram o *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *M. canis* e *M. gypseum*.
- Sexo masculino, idade superior a 31 anos e localização podal são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de onicomicoses.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-RAHMAN, S. M. Polymorphic exocellular protease expression in clinical isolates of *Trichophyton tonsurans*. *Mycopathologia*, v. 150, n. 3, p. 117-120, jun. 2000.

ACHTEN, G.; PARENT, D. The normal and pathology nail. *The Journal of Dermatology*, v. 22, n. 10, p. 556-565, 1983.

AQUINO, V. R.; CONSTANTE, C. C.; BAKOS, Lúcio. Frequência das dermatofitoses em exames micológicos em Hospital Geral de Porto Alegre, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, n. 3, p. 239-244. 2007.

ARAÚJO, A. J. G.; BASTOS, O. M. P.; SOUZA, M. A. J.; OLIVEIRA, J. C. Occurrence of onychomycosis among patients attended in dermatology offices in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, n. 3, p. 299-308, mai./jun. 2003a.

ARAÚJO, Adauto J. G.; BASTOS, Otílio M. P.; SOUZA, Maria Auxiliadora J.; OLIVEIRA, Jeferson C. Onychomycosis caused by emergent fungi: Clinical analysis, diagnosis and revision. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, n. 4, p. 445-455, jul./ago. 2003b.

ARENAS, R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.. Onicomicose na infância: Uma perspectiva atual com ênfase na revisão do tratamento. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 79, n. 2, p. 225-232, mar./abr. 2004.

ARRESE, J. E.; VALVERDE, J. C.; PIERARD, G. E. Um nuevo enfoque sobre la epidemiologia de lãs onicomicosis. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 22, p. 163-166. 2005.

BARAN, R.; BERKER, D.; DAWBER, R. *Doenças da Unha: Tratamento Clínico e Cirúrgico*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 92p.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J. Etiologia de las dermatosis ungueales. *Actualidad Dermatológica*, v. 43, p. 564-574, jul. 2004. Disponível em: < <http://www.actualidaddermatol.com/art4704.pdf> >. Acesso em: 04 de outubro 2007.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J.; TUR TUR, C. Hongos dermatófitos: Aspectos biológicos.

*Actualidad Dermatológica*, v. 34, p. 687-694, out. 1995. Disponível em: < <http://www.actualidaddermatol.com/art41095.pdf> >. Acesso em: 04 de outubro 2007.

CESTARI, T. F.; ABDALLA, C.; ASSIS, T. L. Fisiopatogenia das dermatofitoses. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 65, n. 6, p. 310-316, nov./dez. 1990.

CHINELLI, P. A. V.; SOFIATTI, A. A.; NUNES, R. S.; MARTINS, J. E. C. Dermatophyte agents in the city of São Paulo, from 1992 to 2002. *Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo*, v. 45, n. 5, p. 259-263, sep./oct. 2003.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. *Anatomia humana sistêmica e segmentar para o estudante de medicina*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

DANIEL, C. R. Traditional management of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 35, n. 3 (Suppl 1), p. S21-S25, sep. 1996.

DAS, K. S.; BANERJEE, A. B. Lipolytic enzymes of *Trichophyton rubrum*. *Sabouraudia*, v. 15, p. 313-323. 1977.

DEL PALACIO, A.; CUÉTARA, M. S.; VALLE, A.; GONZÁLEZ, A.; ALMONDARAIN, I., CASTILLO, M. J. R.; VASALLO, A. M.; MIGUENS, M. P. Cambios epidemiológicos observados em um decênio em lãs dermatofitosis Del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid: nuevas especies emergentes. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 16, p. 101-106. 1999.

ELEWSKI, B. E. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 35, n. 3 (Suppl 2), p. S6-S9, sep. 1996.

ELEWSKI, B. E. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 3, p. 415-429, jul. 1998.

ELEWSKI, B. E.; LEYDEN, J.; RINALDI, M. G.; ATILLASOY, E. Office practice-based confirmation of onychomycosis. *Archives of Internal Medicine*, v. 162, p. 2133-2138, oct. 2002.

ESCOBAR, M. L.; CARMONA, J. Lesiones ungueales y cutáneas por *Scytalidium dimidiatum* em Medellín (Colômbia), 1990-1999: Presentación de 128 casos y revisión del problema del nombre del agente. *Iatreia*, v. 13, n. 3, p. 140-150, sep. 2000. Disponível em: <<http://medicina.udea.edu.co/Publicaciones/iatreia/numanterior.htm> >. Acesso em: 13 de outubro 2007.

ESCOBAR, M. L.; CARMONA-FONSECA, J. Onicomycosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 20, p. 6-10, 2003.

FLORENCIO, V. D.; ROMERO-BALMAS, J. A. Cambios en la epidemiologia de lãs tiñas. Aspectos particulares de Andalucía. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 16, p. S3-S6. 1999.

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY, R. *Estudo regional do corpo humano*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *The lancet*, v. 359, p. 57-61, jan. 2002.

GUPTA, A. K.; COOPER, E. A.; MACDONALD, P.; SUMMERBELL, R. C. Utility of inoculum counting (Walshe and English criteria) in clinical diagnosis of onychomycosis caused by nondermatophytic filamentous fungi. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 39, n. 6, p. 2115-2121, jun. 2001.

GUPTA, A. K.; JAIN, H. C.; LYNDE, C. W.; WATTEEL, G. N.; SUMMERBELL, R. C. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists offices in Ontario, Canada – a multicenter survey of 2001 patients. *International Journal of Dermatology*, v. 36, p. 783-787. 1997.

HERNÁNDEZ-SALAZAR, A.; CARBAJAL-PRUNEDA, P.; MARTÍNEZ, R. F.; ARENAS, R. Dermatofitosis por *Trichophyton rubrum*. Experiencia de 10 años (1996-2005) em um servicio de dermatologia de um hospital general de la Ciudad de México. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 24, p. 122-124. 2007.

IBRAHIM, A. S.; MIRBORDE, F.; FILLER, S. G.; BANO, Y.; COLE, G. T.; KITAJIMA, Y.; EDWARDS, J. E.; NOZANA, Y.; CHAMMOUM, M. A. Evidency implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, v. 63, n. 5, p. 1993-1998, mai. 1995.

JAFFE, R. Onychomycosis: Recognition, diagnosis and management. *Archives Family Medicine*, v. 7, n. 6, p. 587- 592, nov./dez. 1998. Disponível em: < <http://www.archfammed.com> >. Acesso em: 16 de setembro 2007.

KURNET, J.; KASAFIREK, E. Preliminary characterization of extracellular proteolytic enzymes of dermatophytes by chromogenic substrates. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, v. 26, n. 3, p. 187-194. 1988.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 1104 p.

LIMA, K. M.; RÊGO, R. S. M.; MONTENEGRO, F. Diagnósticos Clínicos e Laboratoriais das onicomicoses. *NewsLab*, 83. ed., p. 184-196, 2007.

LOPES, J. O.; ALVES, S. H.; MARI, C. R. D.; OLIVEIRA, L. T. O.; BRUM, L. M.; WESTPHALEN, J. B.; FURIAN, F. W.; ALTERMANN, M. J. A ten-year survey of onychomycosis in the central region of the Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo*, v. 41, n. 3, p. 147- 149, mai./jun. 1999.

LÓPEZ-JODRA, O.; TORRES-RODRÍGUEZ, J. M. Espécies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 16, p. S11-S15, 1999.

LUQUE, A. G.; RAMOS, L. L.; AMIGOT, S. L.; RICCOMI, A. E. Estudio micológico de

100 casos de lesiones ungueales de la ciudad de Rosario – República Argentina. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 14, p. 164-167. 1997.

MAIA, M. L.; DOS SANTOS, J. I.; VIANI, F.C.; LARSSON, C. E.; PAULA, C. R.; GAMBALE, W. Phenotypic characterization of *Microsporum canis* isolates from cats and dogs. *Mycoses*, v. 44, n. 11/12, p. 480-486, dez. 2001.

MALESZKA, R.; RATKA, P. Clinical and epidemiological aspects of various forms of fungal infections caused by *Trichophyton tonsurans*. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 15, p. 286-289. 1998.

MAZÓN, A.; SALVO, S.; VIVES, R.; VALCAYO, A.; SABALZA, M. A. Estudio etiológico y epidemiológico de las dermatofitosis en Navarra (España). *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 14, p. 65-68. 1997.

MIDGLEY, G.; MOORE, M. K. Onychomycosis. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 15, p. 113-117. 1998.

MIDGLEY, G.; MOORE, M. K.; COOK, J. C.; PHAN, Q. G. Mycology of nail disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 31, n. 3 (Suppl 1), p. S68-S74, sep. 1994.

MONOD, M.; LÉCHENNE, B.; JOUSSON, O.; GRAND, D.; ZAUGG, C.; STÖCKLIN, R.; GROUZMANN, E. Aminopeptidases and dipeptidyl-peptidases secreted by the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Microbiology*, v. 151, n. 1, p. 145 – 155, jan. 2005.

OLIVEIRA, J A.; BARROS, J. A.; CORTEZ, A. C. A.; OLIVEIRA, J. S. R. L. Superficial mycoses in the City of Manaus/Am between march and november/2003. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 81, n. 3, p. 238-243, mai./jun. 2006.

OYEKA, C. A. *Trichophyton mentagrophytes* a keratinophilic fungus. *Revista Iberoamericana de Micología. Biologic of Dermatophytes and other keratinophilic fungi*, p. 60-65. 2000. Disponível em: < [http:// www.dermatophytes.reviberomammicol.com/p060065](http://www.dermatophytes.reviberomammicol.com/p060065). Acesso em: 15 de maio de 2008.

PAPINI, R.; MANCIANTI, F. Extracellular enzymatic activity of *Microsporum canis* isolates. *Mycopathologia*, v. 132, n. 3, p. 129-132, out. 1995.

PEREA, S.; RAMOS, M. J.; GARAU, M.; GONZALEZ, A.; NORIEGA, A.; DEL PALACIO, A. Prevalence and risk factors of tinea unguium e tinea pedis in the general population in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 38, n. 9, p. 3226-3230, sep. 2000.

RIBEIRO, L. H. S.; NOVAES, E. M. C.; NEVES, R. G. A unha: estudo da anatomia, fisiologia e alterações de cor. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 70, n. 6, p. 567-577, nov./dez. 1995.

RICH, P.; HARKLESS, L., B.; ATILLASOY, E. S. Dermatophyte Test Medium Culture for evaluating toenail infections in patients with diabetes. *Diabetes Care*, v. 26, n. 5,

p. 1480 – 1484, mai. 2003.

ROCHA, T. N.; COSTA, R. O.; SUDO, L.; PORTO, J. A. Fungos em unhas normais. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 62, n. 3, p. 131-138, mai./jun. 1987.

RUBIO, M. C.; REZUSTA, A.; TOMÁS, J. G.; RUESCA, R. B. Perspectiva micológica de los dermatofitos en el ser humano. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 16, p. 16-22, 1999.

SCHER, R. K. Onychomycosis: A significant medical disorder. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 35, n. 3 (Suppl 1), p. S2-S5, sep. 1996.

SIMPANYA, M. F. Dermatophytes: Their taxonomy, ecology and pathogenicity. *Revista Iberoamericana de Micología. Biologic of Dermatophytes and other keratinophilic fungi*, p. 1-12, 2000. Disponível em: < <http://www.dermatophytes.revibero-ammicol.com/p001012.pdf> >. Acesso em: 20 de agosto de 2007.

TORRES-RODRÍGUEZ, J. M.; LÓPEZ-JODRA, O. Epidemiology of nail infection due to keratinophilic fungi. *Revista Iberoamericana de Micología. Biologic of Dermatophytes and other keratinophilic fungi*, p.122-135, 2000. Disponível em: < <http://www.dermatophytes.revibero-ammicol.com/p122135.pdf> >. Acesso em: 09 de outubro 2007.

WAGNER, D. K.; SOHNLE, P. G. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 8, n. 3, p. 317-335, jul. 1995.

WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R. The dermatophytes. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 8, n. 2, p. 240-259, apr. 1995.

VALENTÍ, X. S. Micosis ungueales (I): onicomycosis por dermatofitos. *Actualidad Dermatológica*, v. 35, p. 889–896, dez. 1996. Disponível em: < <http://www.actualidaddermatol.com/art31296pdf> >

ZAITS, C.; PROENÇA, N. G. Estado atual da taxonomia dos dermatófitos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 63, n. 5, p. 403 - 406, set./out. 1988.

ZANARDI, D.; NUNES, D. H.; PACHECO, A. S.; TUBONE, M. Q.; SOUZA FILHO, J. J. Evaluation of the diagnostic methods of onychomycosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 83, n. 2, p. 119 -124, mar./abr. 2008.

ZANINI, M.; PASCHOAL, L. H. C. Dermatoses of pregnancy. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, v. 32, n. 4, p. 139-150, 2004.

## **9. ANEXOS**





# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)