

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Dandara Costa Fanfa

**OCORRÊNCIA DO GÊNERO *Aspergillus* COMO AGENTE CAUSAL DE
ONICOMICOSSES: UMA REVISÃO**

Porto Alegre

2023

Dandara Costa Fanfa

**OCORRÊNCIA DO GÊNERO *Aspergillus* COMO AGENTE CAUSAL DE
ONICOMICOSSES: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Meneghello
Fuentefria

Coorientador: Me. Paula Reginatto

Porto Alegre

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

CIP - Catalogação na Publicação

Fanfa, Dandara Costa
OCORRÊNCIA DO GÊNERO *Aspergillus* COMO AGENTE CAUSAL
DE ONICOMICOSSES: UMA REVISÃO / Dandara Costa Fanfa.
-- 2023.
33 f.
Orientador: Alexandre Meneghello Fuentefria.

Coorientador: Paula Reginatto.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Farmácia, Microbiologia Clínica, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. *Aspergillus*. 2. Onicomicoses. 3. *Tinea unguium*.
I. Fuentefria, Alexandre Meneghello, orient. II.
Reginatto, Paula, coorient. III. Título.

RESUMO

Introdução: Com grande ocorrência, as onicomicoses estão, mundialmente, entre as principais causas de infecções ungueais. Os fungos dermatófitos são os agentes mais frequentemente isolados. No entanto, a inclusão de espécies fúngicas não dermatofíticas como potenciais agentes patogênicos dessas infecções representa um aspecto altamente importante a ser analisado, pois foram, por muito tempo, considerados agentes contaminantes. Dentre as infecções causadas por fungos não dermatófitos, o gênero *Aspergillus* destaca-se, uma vez que são fungos ubíquos e comumente encontrados como contaminantes em culturas, o que pode culminar em um diagnóstico errôneo. Com isso, o objetivo do estudo é analisar os casos de *Aspergillus* sp. como agente etiológico causal de onicomicoses e determinar sua importância como patógeno. **Métodos:** Esse estudo trata-se de uma revisão no qual foram utilizadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE e Web of Science. Utilizou-se os descritores “onychomycosis and *Aspergillus*”, “onychomycosis and nondermatophyte”, “tinea unguium and *Aspergillus*” e “tinea unguium and nondermatophyte” na busca. Analisou-se estudos no período de 2013 a 2023 no qual utilizaram cultura micológica como critério diagnóstico e os que encontraram fungos do gênero *Aspergillus* entre os não dermatófitos isolados. No total foram encontrados 895 artigos. **Resultados:** Após a exclusão de artigos no qual não se encontravam nos critérios de inclusão, revisões e leitura dos artigos, foram selecionados 26 artigos. A região que destacou-se com o maior número de casos de onicomicose aspergilar foi o continente asiático. Em relação aos tipos de onicomicoses, a infecção subungueal distal lateral foi a mais encontrada, sendo mais prevalente nas unhas dos pés. Critérios diagnósticos para fungos não dermatófitos foram delimitados, sendo a repetição da cultura para confirmação ou a busca de outros tipos de metodologias as mais empregadas. **Conclusões:** Muitos artigos analisados encontraram o gênero *Aspergillus* como o mais isolado dos não dermatófitos em culturas micológicas. O correto método diagnóstico para a identificação de onicomicose aspergilar se torna necessário, sendo imprescindível a padronização da coleta e confirmação de resultado com coleta subsequente isolando o mesmo agente etiológico.

Palavras-chave: *Aspergillus*; onicomicose; micose ungueal.

ABSTRACT

Introduction: With great occurrence, onychomycosis is, worldwide, the main causes of nail infections. Dermatophyte fungi are the most frequently isolated agents. However, the inclusion of non-dermatophytic fungal species as potential pathogenic agents of these infections represents a highly important aspect to be analyzed, since they were considered contaminating agents for a long time. Among the infections caused by non-dermatophyte fungi, the genus *Aspergillus* stands, since they are ubiquitous fungi and commonly found as contaminants in cultures, which can lead to an erroneous diagnosis. Thus, the aim of the study is to analyze the cases of *Aspergillus* sp. as a causal etiological agent of onychomycosis and to determine its importance as a pathogen. **Methods:** This study is a systematic review in which the MEDLINE and Web of Science electronic databases were used. The keywords “onychomycosis and *Aspergillus*”, “onychomycosis and nondermatophyte”, “tinea unguium and *Aspergillus*” and “tinea unguium and nondermatophyte” were used in the search. Studies from 2013 to 2023 were analyzed which used mycological culture as a diagnostic criterion and those that found fungi of the genus *Aspergillus* among isolated non-dermatophytes. In total, 895 articles were found. **Results:** After excluding articles that did not meet the inclusion, review and reading criteria, 26 articles were selected. The region that stood out with the highest number of cases of aspergillar onychomycosis was the Asian continent. Regarding the types of onychomycoses, the lateral distal subungual infection was the most common, being more prevalent in toenails. Diagnostic criteria for non-dermatophyte fungi were delimited, with the repetition of the culture for confirmation or the search for other types of methodologies being the most used. **Conclusions:** Many analyzed articles found the genus *Aspergillus* as the most isolated of non-dermatophytes in mycological cultures. The correct diagnostic method for the identification of aspergillar onychomycosis becomes necessary, being essential to standardize the mycological collect and confirm the result with subsequent collection isolating with the same etiologic agent.

Keywords: *Aspergillus*; Onychomycosis; Tinea unguium.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Epidemiologia	7
1.1 Formas Clínicas	8
1.2 Diagnóstico Micológico	9
1.3 Terapias Farmacológicas e Não Farmacológicas.....	11
2.1 OBJETIVOS	14
2.1.1 Objetivo geral.....	14
2.1.2 Objetivos específicos.....	14
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	15
4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Entre as infecções ungueais, as onicomicoses se destacam como uma das principais infecções em indivíduos adultos, representando até 50% de ocorrência (Fatahinia *et al.*, 2017). Essa condição geralmente está associada às unhas dos pés e possui incidência mundial de 5% (Singh; Haneef; Uday, 2005). Sintomas como descoloração da unha, descolamento e espessamento são os mais comuns, sendo a queratinólise o primeiro estágio de patogenia da onicomicose (Laroche *et al.*, 2021).

As onicomicoses são consideradas desafios em relação ao tratamento e apresenta relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Distúrbios estéticos, ocupacionais, falta de adesão ao tratamento, diversas fontes de reinfecção por contato, são adversidades ocasionados pela condição (Gregoriou *et al.*, 2022). Dessa forma, constantes atualizações são necessárias a fim de identificar de forma concisa o agente causal e assim direcionar para um tratamento mais eficaz e específico. Fungos dermatófitos são os fungos mais comumente encontrados em lesões ungueais. Entre eles, destacam-se *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e agora menos frequente, *Epidermophyton floccosum* (Baran; Faergemann, 2003; Chabasse *et al.*, 2014).

Por muito tempo, fungos filamentosos não dermatófitos (FND) foram frequentemente associados como contaminantes, fato esse que contribuiu para dificuldade clínica de diagnóstico preciso e tratamento adequado. Muitas vezes, os FND comportam-se como fungos oportunistas, possuindo uma ocorrência diminuída em indivíduos saudáveis. Considerando isso, não seriam causadores de uma infecção primária e sim de uma sucessão de eventos que ocasionaram colonização no espaço ungueal, como por exemplo, um trauma crônico, agudo ou exposição ocupacional (Gregoriou *et al.*, 2022). Existem diversos fatores que estão associados ao surgimento da onicomicose, entre eles, a umidade devido a alterações climáticas, hiperidrose, traumas em unha, psoríase, distúrbios vasculares e imunológicos e exposição ambiental (Zaias; Escovar; Rebell, 2012; Zaias *et al.*, 2012).

Os fungos não dermatófitos (FND) vêm ocupando espaço na prevalência em infecções ungueais, apresentando aspectos clínicos semelhantes aos fungos dermatófitos (Baran; Faergemann, 2003; Chabasse *et al.*, 2014). Entre os FND, destacam-se *Aspergillus* spp. e *Scopulariopsis* spp., no qual são reportados como os mais frequentes agentes de onicomicose, seja como agente causador único ou em conjunto com outro dermatófito. Outros FND relacionados em onicomicose são *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scytalidium* spp.,

Altenaria spp., entre outros (Nikitha; Kondraganti; Kandi, 2022; Noripoursisakht *et al.*, 2015).

O gênero *Aspergillus* pertence a um grupo de fungos ubíquo, amplamente encontrado na natureza, tendo seus conídios facilmente dispersados no ambiente (Noguchi, 2016). Considerando esse fato, o gênero pode desempenhar um papel em três casos: ser considerado contaminante, colonizador ou patogênico. Tendo isso em vista, o presente trabalho tem como objetivo analisar os casos de *Aspergillus* sp. como agente etiológico causal de onicomicoses e determinar sua importância como patógeno em onicomicoses.

1.1 Epidemiologia

A avaliação da prevalência das infecções ungueais é uma importante ferramenta para compreender a etiologia, mudanças no decorrer do tempo e concluir uma melhor terapêutica (Sigurgeirsson; Baran, 2014). A prevalência de fungos como agente causal em infecções ungueais ocorre em 10% da população geral. São predominantemente causadas por fungos dermatófitos, principalmente *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. Contudo a prevalência por FND e leveduras pode chegar a 30 a 40% (Lipner; Scher, 2019).

Como agente patogênico, o *Aspergillus* sp. tem uma prevalência de 0,5-3% em onicomicoses. Entre a população geral, o gênero *Aspergillus* entre os FND equivale a 1-35% dos casos e entre diabéticos 71%. As espécies mais encontradas são *A. flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. terreus* e *A. nidulans* (Negroni, 2009; Noguchi *et al.*, 2016).

Relatos de casos de *Aspergillus* sp. em unhas das mãos são raros, uma vez que o contato próximo dos pés com o solo facilite a entrada desse fungo como agente oportunista (Banu; Anand; Eswari, 2013; Negroni, 2009). É de conhecimento geral que a predominância de onicomicoses se encontra em unhas dos pés, porém, ocorrem diferenças geográficas a serem consideradas quando se trata da localização da infecção. Nas análises de dados epidemiológicos no Brasil, a estimativa das onicomicoses se torna escassa, uma vez que essa condição não possui notificação compulsória. Há indicativos que leveduras podem ser mais recorrentes em regiões tropicais e em onicomicoses das mãos. Entretanto, com a forte correlação de contaminação em casos de leveduras e FND, recomenda-se a repetição da cultura, considerando-a patogênica quando se confirma o mesmo fungo em segunda amostra (Sigurgeirsson; Baran, 2014).

A prevalência da onicomicose aumenta conforme a idade; é mais comum em adultos, sendo 20% em adultos maiores de 60 anos e 50% em adultos maiores de 70 anos. Em crianças, a probabilidade diminui (Thomas *et al.*, 2010). Com a crescente demanda de

pesquisas em casos de infecções ungueais, ferramentas para melhor identificação são necessárias, visto que assim como as infecções fúngicas, as infecções bacterianas também são comuns e precisam ser diferenciadas (Foster *et al.*, 2005; Gupta; Nakrieko, 2014).

1.1 Formas Clínicas

O aspecto e diferenciação dos tipos clínicos da infecção fúngica vai depender da região acometida e o tipo de invasão fúngica. O contato direto da unha com leveduras, fungos dermatófitos e FND é crucial para o início do desenvolvimento da infecção fúngica. Por não possuir imunidade efetiva na região ungueal, a unha fica mais suscetível a infecção (Lipner; Scher, 2019).

Um fator na patogênese da onicomicose é a degradação da queratina nas placas ungueais, uma vez que degradando a queratina por atividades proteolíticas, lipolíticas e queratolíticas, o fungo consegue invadir a placa ungueal com mais facilidade (Goldstein; Bhatia, 2023; Grover; Khurana, 2012). As onicomicoses podem se dividir em cinco subtipos clínicos conforme a invasão: onicomicose subungueal proximal, onicomicose superficial branca, onicomicose subungueal distal e lateral, onicomicose endonyx e onicomicose distrófica total (Leung *et al.*, 2020).

O subtipo subungueal distal e lateral é o mais comum, apresentando coloração amarelada, esbranquiçada ou acastanhada em canto distal. A invasão fúngica no subtipo distal e lateral começa no hiponíquio, se distende no leito ungueal e posteriormente na placa ungueal. O fungo mais comum nesse subtipo é o *T. rubrum* e, ainda que menos comumente, *T. mentagrophytes* (Goldstein; Bhatia, 2023; Groover; Khurana, 2012; Shemer, 2012; Westerberg; Voyack, 2013).

Já na onicomicose superficial branca, a superfície superior é afetada apresentando pontos e manchas esbranquiçadas, sendo causada principalmente por *T. mentagrophytes* (Goldstein; Bhatia, 2023; Groover; Khurana, 2012; Shemer, 2012). Enquanto no subtipo subungueal proximal, o fungo atinge a superfície inferior da prega ungueal proximal, distendendo na cutícula e depois distalmente. Os fungos mais comumente isolados nesse subtipo geralmente são *Fusarium* sp. e *T. rubrum* (Lipner; Scher, 2019; Goldstein; Bhatia, 2023).

No caso de onicomicose endonyx, não há infecção no leito ungueal, apresentando manchas leitosas, reentrâncias e divisão lamelar. *T. violaceum* e *T. soudanense* são os agentes causais mais comuns nesse subtipo de infecção (Lipner; Scher, 2019; Piraccini;

Alessandrini, 2015; Westerberg; Voyack, 2013). No subtipo distrófico total há a destruição de todo aparelho ungueal, podendo seguir a partir de qualquer um dos subtipos pois é relacionado com o estágio final da onicomicose. A unha nesse estágio adquire o aspecto esfarelado, amarelada e espessa (Lipner; Scher, 2019; Piraccini; Alessandrini, 2015; Shemer, 2012).

Em relação às infecções por espécies de *Aspergillus*, a forma clínica como se apresenta a onicomicose não é específica e irá depender da espécie isolada, no entanto, é fortemente associada com o subtipo distal lateral (Bongomin *et al.*, 2018). As unhas dos pés são a região de maior prevalência de acometimento por *Aspergillus* sp. pelo contato com solo, vegetação e água (Banu; Anand; Eswari, 2013). Em alguns estudos foi possível identificar a forma distal lateral e subungeal proximal como as principais formas causadas por *Aspergillus* sp. (Gupta *et al.*, 2012; Shahzad *et al.*, 2014).

1.2 Diagnóstico Micológico

Para uma melhor precisão no diagnóstico, a coleta de amostra para o exame micológico é a principal etapa de uma identificação bem-sucedida. A capacitação em coleta micológica para os profissionais é um ponto chave para os exames. Para a análise laboratorial, é necessária à coleta de raspados de detritos subungueais, posterior a limpeza do local, preferencialmente com álcool 70% ou álcool isopropílico, a fim de reduzir possíveis contaminações (Ghannoum *et al.*, 2018; Welsh; Vera-Cabrera; Welsh, 2010; Westerberg; Voyack, 2013). A coleta deve ser realizada com material estéril e transportado o mais breve possível, em recipiente estéril (Gupta; Simpson, 2013; Ghannoum *et al.*, 2018).

É preconizado para o diagnóstico micológico um resultado rápido e completo, contendo preferencialmente gênero e espécie do fungo identificado. Atualmente, encontram-se diversas metodologias e tecnologias novas visando diminuir o tempo de identificação do patógeno fúngico, que pode levar até semanas, como no caso da cultura (Gupta *et al.*, 2022).

Uma das primeiras etapas de identificação fúngica concentra-se na visualização das estruturas fúngicas microscópicas. Para visualização microscópica, utiliza-se Hidróxido de Potássio (KOH) 10 a 20%, pois esse hidrolisa a queratina na amostra, facilitando a visualização e preservando as estruturas fúngicas. Esse método leva cerca de 30 minutos para visualização, podendo ser acelerado com o aquecimento da lâmina (Snyder; Atlas; LaRocco, 2011). A visualização com KOH, além de ser rápida, possui baixo custo, sendo muito

utilizada pelos laboratórios. Essa etapa é muito importante pois corrobora com a cultura e possui forte influência no tratamento das infecções (Lilly *et al.*, 2006; Rothmund *et al.*, 2013).

Outra metodologia amplamente utilizada é a cultura micológica para identificação do fungo causal. Há uma variedade de meios de culturas que podem ser empregados, que preferencialmente podem conter a adição de antibacterianos, como cloranfenicol ou gentamicina, para inibir o crescimento bacteriano. Outros compostos capazes de inibir alguns fungos filamentosos não dermatófitos, como os fungos anemófilos, também podem ser utilizados. A identificação por cultura é um método que pode ser demorado, podendo levar até 30 dias (Begari; Pathakumari; Takalkar, 2019; Hsiao *et al.*, 2007; Lilly *et al.*, 2006; Monod *et al.*, 2006; Rothmund *et al.*, 2013). Ao fim, para correta identificação do fungo isolado, necessita-se de profissionais qualificados, principalmente para determinar o papel do fungo como patogênico ou contaminante (Gupta *et al.*, 2022).

A avaliação histológica é outra ferramenta utilizada que pode ser realizada com as placas ungueais inteiras ou biópsia da unha. Para esse método, utiliza-se mais comumente o Ácido Periódico de Schiff e Ácido Periódico Prata Metenamina (Westerberg; Voyack, 2013). Nesse método, pode-se prever uma infecção ativa pela visualização do fungo na unidade ungueal ou contaminante pela visualização nas bordas da unha (Gupta *et al.*, 2022). O resultado pode ser obtido em até 24 horas, sendo também um método barato e, quando combinado com a cultura, pode apresentar um alto índice de sensibilidade (Westerberg; Voyack, 2013).

Os métodos citados acima são considerados métodos “padrão ouro”, porém há controvérsias, uma vez que esses métodos podem ser considerados como padrão ouro justamente pela carência de métodos alternativos de eficácia comprovada similares à estes e com um custo acessível (Gupta *et al.*, 2022). Em um estudo realizado na América Latina e região do Caribe, foi constatado que apenas 9% dos laboratórios de micologia possuem as ferramentas mínimas de diagnóstico de acordo com a Confederação Europeia de Micologia Médica (Falci; Pasqualotto, 2019).

Há outros métodos mais específicos para identificação a nível de espécie, entretanto, não se encontram amplamente disponíveis por possuírem custos mais elevados, falta de padronização, entre outros fatores. Exemplos desses métodos são a Reação em Cadeia da Polimerase, Imunoensaio de Fluxo Lateral, Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz-Tempo de Voo (MALDI-ToF), Espectroscopia Raman e Inteligência Artificial (Gupta *et al.*, 2022).

A visualização de estruturas de fungos filamentosos requer expertise do profissional. No estudo de Bombase *et al.* (2016), foi detectado mais de 42% de exames micológicos diretos falsos negativos para FND, no qual positivaram em culturas subsequentes. Essa proporção de falsos negativos foi relacionada a falta de capacitação profissional e tempo de infecção fúngica. Nesse mesmo estudo, apenas 57,2% dos pacientes possuíram positividade tanto no exame microscópico direto quanto na cultura, em pelo menos duas culturas subsequentes.

Como não há sinais clínicos específicos para onicomicose aspergilar, o diagnóstico deve ser feito com a análise clínica da unha em conjunto com exames micológicos (Bongomin *et al.*, 2018). Por ser um fungo saprófita, critérios de confirmação micológica devem ser adquiridos para eliminar uma possível contaminação. *Aspergillus* sp. possui um rápido crescimento em meio Saboraud quando comparado com dermatófitos, todavia, deve-se utilizar sem a adição de cicloheximida, pois este inibe o crescimento de FND (Gupta *et al.*, 2021).

De acordo com o postulado de patogenicidade de Koch, culturas repetidas do mesmo FND diminuem a possibilidade de representar ser um agente contaminante (Summerbell, 1997). Para Bombace *et al.* (2016), há a necessidade de avaliação de FND a partir de 3 culturas fúngicas subsequentes. Já para Gupta *et al.* (2021), a infecção por FND pode ser confirmada quando há o isolamento do mesmo fungo em duas culturas, com pelo menos 4 semanas de diferença as coletas, em conjunto com outras técnicas como microscopia e biologia molecular.

Bongomin *et al.* (2018) elenca como critério diagnóstico de onicomicose aspergilar exame micológico direto positivo com duas culturas positivas para *Aspergillus* sp. ou detecção molecular desta, havendo exceção em caso de crescimento de algum dermatófito. A determinação nos critérios diagnósticos para onicomicoses causadas por *Aspergillus* sp. se torna necessária a fim de instituir padrões que sejam facilmente aplicáveis e que aumentem a sensibilidade do método.

1.3 Terapias Farmacológicas e Não Farmacológicas

Entre os medicamentos orais, a classe das alilaminas e azólicos são os medicamentos mais utilizados no tratamento de onicomicoses. Nas alaninas, temos a terbinafina como medicamento mais utilizado, a qual possui ação fungicida e apresenta melhores taxas de cura comparado aos outros medicamentos orais (Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2017).

Em relação aos azólicos, esse grupo compreende principalmente o itraconazol, fluconazol e cetoconazol. Este último, por sua vez, possui chance elevada de hepatotoxicidade e interação medicamentosa (Westerberg; Voyack, 2013). O fluzonazol, que possui ação fungistática, é uma opção de escolha àqueles que não respondem a terapia com terbinafina ou itraconazol (Gupta *et al.*, 2019). Já o itraconazol é uma opção de escolha em caso de intolerância a terbinafina e onicomicoses causadas por FND e leveduras (Goldstein; Bhatia, 2023; Gupta *et al.*, 2019; Gupta *et al.*, 2016; Solís-Arias; García-Romero, 2017).

Os agentes tópicos possuem menos efeitos colaterais, e tem como destaque o ciclopirox, que é utilizado como esmalte de unha e solução tópica. É uma alternativa para quem não quer utilizar medicamentos orais e não tem grande comprometimento da unha. O ciclopirox, entretanto, quando administrado sozinho possui uma baixa taxa de cura clínica, de 6 a 9% (Gupta; Fleckman; Baran, 2000).

Um dos vieses dos agentes tópicos é a necessidade de um longo curso de tratamento e ser menos eficaz que os medicamentos orais (Goldstein; Bhatia, 2023; Lipner; Scher, 2019; Thomas *et al.*, 2019). Entretanto, a combinação dos agentes tópicos com os medicamentos orais se mostra uma alternativa positiva, podendo ocorrer o aumento da taxa de cura favorecido pelo sinergismo entre os fármacos (Daamon; Popli; Gupta, 2019; Feng; Xiong; Ran, 2017; Goldstein; Bhatia, 2023; Welsh; Vera-Cabrera; Welsh, 2010).

Pomada mentolada tópica, óleo de Melaleuca, extrato de Ageratina são opções terapêuticas alternativas com eficácia similar ao ciclopirox (Westerberg; Voyack, 2013). O desbridamento da unha anterior ao uso do medicamento tópico também aumenta as chances de cura, conforme analisado no estudo de Malay *et al.* (2009), em que a taxa de cura foi de 77%. O uso de Laser, como o Nd:Yag e terapias fotodinâmicas também têm se mostrado eficazes no tratamento de onicomicoses (Westerberg; Voyack, 2013).

A maioria dos agentes tópicos e orais utilizados no tratamento de dermatófitos se mostram não eficazes para o tratamento de infecções ungueais causadas por *Aspergillus* spp. (Gupta *et al.*, 2012). Para onicomicoses aspergilar, a terbinafina é um medicamento no qual demonstrou maior probabilidade de sucesso terapêutico (Gianni; Romano, 2004).

A falta de vascularização da unha, bem como sua impermeabilidade, dificulta o tratamento das onicomicoses. Embora também dependa da severidade, o resultado do tratamento pode levar até um ano para ser aparente, impactando negativamente na adesão ao tratamento (Baran; Kaoukhov, 2005; Westerberg; Voyack, 2013).

O nível de acometimento e localização devem ser considerados na escolha do tratamento. Sugere-se que para onicomicose do tipo branca superficial (com exceção a faixas

transversais) e subungueal distal e lateral (com exceção a dermatofitomas) seja utilizado monoterapia tópica. Salvo os casos em que estiver com comprometimento de 80% da unha (Ameen *et al.*, 2014). Procura-se para o tratamento das onicomicoses uma farmacocinética que favoreça a concentração do fármaco no espaço ungueal, boas taxas de cura, baixas taxas de recidiva, um mecanismo que produza mínimos efeitos colaterais e baixa taxa de resistência (Gregoriou; Kyriazopoulou; Rigopoulos, 2022).

Recentemente, a formação de biofilme foi considerada importante fator de virulência associado à onicomicoses, uma vez que a formação dessa estrutura fornece forte ligação com as superfícies, como a placa ungueal, e assim contribui para a resistência fúngica, fortemente associado à falha no tratamento terapêutico (Gupta; Foley, 2019). *In vitro*, espécies de *Aspergillus* e *Fusarium* demonstraram capacidade de formar biofilmes (Imamura *et al.*, 2008; Mowat *et al.*, 2009).

O Brasil, além de não possuir de forma ampla testes de sensibilidade aos antifúngicos, carece de dados epidemiológicos para análise do cenário de resistência antifúngica (Falci; Pasqualotto, 2019). A resistência é um cenário emergente que possui impacto significativo no curso do tratamento e requer a investigação de novos fármacos, a fim de minimizar possíveis intercorrências. A adoção de teste de sensibilidade aos antifúngicos durante o diagnóstico, se torna uma alternativa interessante no manejo da resistência fúngica (Gupta *et al.*, 2021).

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo geral

Analisar os casos do gênero *Aspergillus* como agente etiológico causal e determinar a importância como patógeno em onicomicoses.

2.1.2 Objetivos específicos

- a) Identificar fatores predisponentes no desenvolvimento de onicomicoses causadas por *Aspergillus* sp.;
- b) Caracterizar procedimento de identificação e diagnóstico de *Aspergillus* sp. em onicomicoses;
- c) Analisar qual a melhor terapêutica no tratamento de infecções ungueais por *Aspergillus* sp.

4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A onicomicose aspergilar é um assunto que embora apresente artigos na literatura, tanto trabalhos de revisão quanto estudos clínicos, há uma grande carência de dados. Fatores predisponentes não foram bem elucidados, pois há inúmeras divergências nos estudos clínicos. Por ser uma infecção que representa menos de 2% dos casos de onicomicoses, alguns estudos de caso focaram apenas na apresentação do achado, ausentes de informações acerca da conduta terapêutica. Dessa forma, não foi possível identificar a melhor terapêutica para os casos de onicomicose causadas pelo gênero *Aspergillus*. Entretanto, foi possível identificar um aspecto clínico que foi prontamente discutido nos artigos, como o tipo subungueal distal o mais comum nesse tipo de infecção e as unhas dos pés serem as mais acometidas.

Com esse estudo, foi possível estabelecer critérios de diagnóstico, visto que quando citados foram apresentados com os devidos procedimentos que levaram a identificação fúngica, principalmente dos fungos não dermatófitos. A correta higienização previamente à coleta, um protocolo bem estabelecido de coleta, a identificação de hifas no exame micológico direto e cultura positiva confirmada em segunda amostra podem ser suficientes para a identificação desse fungo em onicomicoses.

Aspergillus sp. como agente patogênico em onicomicoses deve ser considerado com os devidos procedimentos estabelecidos para correta identificação e eliminação de possíveis vieses que podem configurá-los como contaminações. Em todos os estudos ao analisar os FND em onicomicoses, *Aspergillus* sp. sempre se destacou como um dos principais fungos encontrados. A elucidação epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica nesse tipo de caso se torna uma ferramenta importante no desmembramento científico.

REFERÊNCIAS

- Ameen, M.; Lear, J.T.; Madan, V.; Mustapa, M.F.M.; Richardson, M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br. J. Dermatol.* 2014, 171, 937–958. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjd.13358>.
- Banu A, Anand M, Eswari L. A rare case of onychomycosis in all 10 fingers of an immunocompetent patient. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:302–4. Disponível em: <https://doi.org/10.4103%2F2229-5178.120649>.
- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(1):21-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x>.
- Begari, V.; Pathakumari, P.; Takalkar, A.A. Comparative evaluation of KOH mount, fungal culture and PAS staining in onychomycosis. *Int. J. Res. Dermatol.* 2019, 5, 554. Disponível em: <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.intjresdermatol20192107>.
- Bombace F, Iovene MR, Galdiero M, Martora F, Nicoletti GF, D'Andrea M, *et al.* Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. *Mycoses.* 2016 Apr 8;59(9):558–65. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12504>
- Bongomin F, Batac CR, Richardson MD, Denning DW. A Review of Onychomycosis Due to Aspergillus Species. *Mycopathologia.* 2018 Nov 16;183(3):485–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs11046-017-0222-9>
- Chabasse D, Pihet M. Méthodes de diagnostic d'une onychomycose. *Journal de Mycologie Médicale.* 2014 Dec 1; 24(4):269–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.006>.
- Dhamoon RK, Popli H, Gupta M. Novel drug delivery strategies for the treatment of onychomycosis. *Pharm Nanotechnol* 2019; 7(1): 24-38. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/2211738507666190228104031>.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *British Journal of Dermatology.* 2003 Sep;149(s65):1–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.149.s65.4.x>.
- Falci DR, Pasqualotto AC. Clinical mycology in Latin America and the Caribbean: A snapshot of diagnostic and therapeutic capabilities. *Mycoses.* 20 fev 2019;62(4):368-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12890>.
- Fatahinia M, Jafarpour S, Rafiei A, Taghipour S, Makimura K, Rezaei-Matehkolaei A. Mycological Aspects of Onychomycosis in Khuzestan Province, Iran, a New Scenario as Shift from Dermatophytes towards Yeasts. *Current Medical Mycology.* 2017 Dec 1;3(4):26–31. Disponível em: <https://doi.org/10.29252/cmm.3.4.26>.

Feng X, Xiong X, Ran Y. Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review. *Dermatol Ther* 2017; 30(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.12457>.

Foster KW, Thomas L, Warner J, Desmond R, Elewski BE. A Bipartite Interaction Between *Pseudomonas aeruginosa* and Fungi in Onychomycosis. *Arch Dermatol*. 1 nov 2005;141(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.11.1467>.

Ghannoum M, Mukherjee P, Isham N, Markinson B, Rosso JD, Leal L. Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int J Dermatol* 2018; 57(2): 131-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.13690>.

Gianni C, Romano C. Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus* spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. *Dermatology (Basel)* 2004; 209: 104–110. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000079593>

Gregoriou S, Kyriazopoulou M, Tsiogka A, Rigopoulos D. Novel and Investigational Treatments for Onychomycosis. *Journal of Fungi*. 2022 Oct 1; 8(10):1079. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8101079>.

Grover C, Khurana A. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):263. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95440>

Goldstein AO, Bhatia N. Onychomycosis: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. In: Post TW, ed. *Up To Date*. Waltham, MA. (Acesso em on 2 Abr, 2023)
Gupta AK, Cernea M, Foley KA. Improving cure rates in onychomycosis. *J Cutan Med Surg* 2016; 20(6): 517-31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1203475416653734>

Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:494–502. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.02.038>

Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. Out 2000;43(4):S70—S80. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.109071>

Gupta AK, Foley KA. Evidence for biofilms in onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol*. Jan 2019;154(1). Disponível em: <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.18.06001-7>

Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Takwale A, Shemer A, *et al.* Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 2019; 58(10): 1118-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.14346>.

Gupta AK, Nakrieko KA. Molecular Determination of Mixed Infections of Dermatophytes and Nondermatophyte Molds in Individuals with Onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1 jul 2014;104(4):330-6. Disponível em: <https://doi.org/10.7547/0003-0538-104.4.330>.

Gupta AK, Simpson FC. Diagnosing onychomycosis. *Clin Dermatol* 2013; 31(5): 540-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.009>.

Gupta AK, Summerbell RC, Venkataraman M, Quinlan EM. Nondermatophyte mould onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2021 Apr 18;35(8):1628–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.17240>.

Hsiao, Y.-P.; Lin, H.-S.; Wu, T.-W.; Shih, H.-C.; Wei, S.-J.; Wang, Y.-L.; Lin, K.-L.; Chiou, H.-L.; Yang, J.-H. A comparative study of KOH test, PAS staining and fungal culture in diagnosis of onychomycosis in Taiwan. *J. Dermatol. Sci.* **2007**, *45*, 138–140. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.09.006>.

Imamura Y, Chandra J, Mukherjee PK, *et al.* Fusarium and Candida albicans biofilms on soft contact lenses: model development, influence of lens type, and susceptibility to lens care solutions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52: 171-182. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00387-07>.

Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, Kerin G, Bell-Syer SE, Magin P, *et al.* Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD010031. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010031.pub2>.

Laroche L, Bourgeois N, Lachaud L, Rispaïl P. Epidemiological analysis of nail aspergillosis and non-dermatophyte moulds. Criteria for the involvement of *Aspergillus* in 102 cases of onychomycosis at Montpellier University Hospital, France (1991-2019). *Mycoses.* 2021 Dec 1; 64(12):1546–53. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.13366>.

Leung AK, Lam JM, Leong KF, Hon, *et al.*, Onychomycosis: an updated review. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery.* 2020 May 1;14(1):32-45. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1872213x13666191026090713>.

Lilly, K.K.; Koshnick, R.L.; Grill, J.P.; Khalil, Z.M.; Nelson, D.B.; Warshaw, E.M. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: A repeated-measure, single-

blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *55*, 620–626. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.033>.

Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* Abr 2019;80(4):835-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>.

Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 835-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>.

Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 853-67. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>.

Malay DS, Yi S, Borowsky P, Downey MS, Mlodzienski AJ. Efficacy of debridement alone versus debridement combined with topical antifungal nail lacquer for the treatment of pedal onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Foot Ankle Surg.* 2009;48(3):294-308. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2008.12.012>.

Monod, M.; Bontems, O.; Zaugg, C.; Léchenne, B.; Fratti, M.; Panizzon, R. Fast and reliable PCR/sequencing/RFLP assay for identification of fungi in onychomycoses. *J. Med. Microbiol.* **2006**, *55*, 1211–1216. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46723-0>.

Mowat E, Williams C, Jones B, McChlery S, Ramage G. The characteristics of *Aspergillus fumigatus* mycetoma development: is this a biofilm? *Med Mycol.* 2009;47(suppl 1): S120-S126. <https://doi.org/10.1080/13693780802238834>.

Negrone R. Onychomycosis due to *Aspergillus* species. In: Pasqualotto AC, editor. *Aspergillosis from diagnosis to prevention*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009. p. 961–71.

Nikitha S, Kondraganti N, Kandi V. Total Dystrophic Onychomycosis of All the Nails Caused by Non-dermatophyte Fungal Species: A Case Report. *Cureus.* 2022 Sep 29;14(9). Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.29765>.

Nouripour-Sisakht S, Mirhendi H, Shidfar MR, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, Geramishoar M, *et al.* *Aspergillus* species as emerging causative agents of onychomycosis. *Journal De Mycologie Medicale.* 2015 Jun 1;25(2):101–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.12.001>.

Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A review. *J Fungi (Basel)* 2015; 1(1): 30-43. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof1010030>.

Rothmund, G.; Sattler, E.C.; Kaestle, R.; Fischer, C.; Haas, C.J.; Starz, H.; Welzel, J. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis-comparison of six diagnostic methods. *Mycoses* **2013**, *56*, 47–55. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02198.x>.

Shahzad M, Alzolibani AA, Al Robaee AA, Bin Saif GA, Babikir IHK, Abdel-Magied EM, *et al.* Onychomycosis in Qassim region of Saudi Arabia: a clinicoaetiologic correlation. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:1–4. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/8277.4757>

Shemer A. Update: Medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012; 25(6): 582-93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x>.

Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 28 nov 2013;28(11):1480-91. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.12323>

Singh G, Haneef N, A U. Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):386. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.18941>.

Snyder JW, Atlas RM, LaRocco MT. Reagents, stains, and media: mycology. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011:1767.

Solís-Arias MP, García-Romero MT. Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol* 2017; 56(2): 123-30. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.13392>.

Summerbell RC. Epidemiology and ecology of onychomycosis. *Dermatology (Basel)* 1997; 194(Suppl 1): 32–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000246182>.

Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. REVIEW ARTICLE: Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther*. 13 set 2010;35(5):497-519. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x>.

Thomas J, Peterson GM, Christenson JK, Kosari S, Baby KE. Antifungal drug use for onychomycosis. *Am J Ther* 2019; 26(3): e388-e96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000696>

Zaias N, Escovar SX, Rebell G. Opportunistic toenail onychomycosis. The fungal colonization of an available nail unit space by non-dermatophytes is produced by the trauma of the closed shoe by an asymmetric gait or other trauma. A plausible theory. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 Apr 8;28(8):1002–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.12458>.

Zaias N, Rebell G, Casal G, Appel J. The asymmetric gait toenail unit sign. *Skinmed*. 2012;10(4):213–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.12458>.

Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010; 28(2): 151-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.006>.

Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 88(11): 762-70. PMID: 24364524. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/1201/p762.html>.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em 'Artigos Originais') e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.