Diego Leonardo Bet

**Padrões de dermatoscopia da placa ungueal
nas onicomicoses**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Walter Belda Junior

São Paulo

2015

Diego Leonardo Bet

**Padrões de dermatoscopia da placa ungueal
nas onicomicoses**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Walter Belda Junior

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bet, Diego Leonardo

Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses / Diego
Leonardo Bet. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.

Orientador: Walter Belda Junior.

Descritores: 1.Dermatoscopia 2.Unhas 3.Onicomicose 4.Micologia
5.Dermatologia

USP/FM/DBD-148/15

Dedicatória

À minha querida família por ter me apoiado em todos os momentos da minha busca por qualificação profissional de excelência. Vocês também fazem parte deste sonho que está se tornando realidade.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Gisele Gargantini Rezze e ao Dr. Leonardo Ávila Ferreira por terem me ensinado a dermatoscopia, uma ferramenta indispensável na minha prática profissional como dermatologista.

À biomédica Ana Lúcia dos Reis pela amizade e pela fundamental colaboração na execução do exame micológico dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Walter Belda Junior pelo incentivo e conselhos em prol da realização deste trabalho, exemplo de dedicação à Docência e à Dermatologia.

Ao Prof. Dr. Nilton di Chiacchio pela mentoria e pela amizade: sempre disposto a colaborar com entusiasmo para o avanço da Ciência e apostando na formação de jovens dermatologistas.

Epígrafe

"Hoje, mais do que nunca, a humanidade necessita de homens conscientes, de homens que pensem e que saibam pensar bem, pois, sendo assim, estes poderão ensinar aos outros a fazer o mesmo e, desse modo, a humanidade voltará a encontrar algum dia a paz e a felicidade que perdeu."

(Carlos Bernardo Gonzáles Pecotche – Pensador e Humanista Criador da Logosofia)

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas e siglas	
1 Introdução	10
2 Revisão da literatura	7
2.1 Anatomia da unha.....	7
2.2 Onicomicose	9
2.2.1 Epidemiologia	10
2.2.2 Agentes etiológicos.....	11
2.2.3 Apresentação clínica e diagnóstico diferencial da onicomicose	13
2.2.4 Exames para diagnóstico.....	15
2.2.5 Exame micológico.....	16
2.2.6 Histopatologia	17
2.2.7 Microscopia de Fluorescência	18
2.2.8 Microscopia confocal:	18
2.2.9 Tomografia de coerência óptica:.....	18
2.2.10 Reação em cadeia da polimerase (PCR).....	19
2.3 Diagnóstico clínico	19
2.4 Dermatoscopia.....	20
2.4.1 Dermatoscopia da unha.....	21
2.4.2 Dermatoscopia da onicomicose	21
3 Objetivos	24
3.1 Objetivo principal	24
3.2 Objetivo secundário	24
4 Materiais e Métodos.....	25
4.1 Desenho do estudo.....	25
4.2 Casuística	25
4.3 Protocolo do estudo	25
4.4 Exame Micológico.....	26
4.5 Análise estatística	27
4.6 Aspectos éticos.....	28
5 Resultados	29
5.1 População estudada:	29
5.2. Descrição dos padrões dermatoscópicos encontrados e análise estatística	30
5.2.1 Onicomicose subungueal distal-lateral:	30
5.2.2 Padrão de borda recortada:	31
5.2.3 Padrão de borda linear:	32
5.2.4 Padrão sem borda	33
5.2.5 Padrão de estrias irregulares	34
5.2.6 Padrão de estrias finas e regulares	35

5.2.7 Padrão homogêneo	36
5.2.8 Padrão em nuvem.....	38
5.2.9 Padrão em pontos e glóbulos	39
5.2.10 Padrão invertido.....	40
5.2.11 Cores	40
5.3 Análise conjunta das relações entre os padrões encontrados e o resultado do exame micológico	46
5.4 Onicomicose superficial branca	46
5.5 Onicomicose subungueal proximal	47
5.6 Onicomicose distrófica total	47
6 Discussão	48
7 Conclusão	57
8 Referências.....	65

Lista de figuras

Figura 1: 1- dobra ungueal proximal, 2- cutícula, 3- lúnula, 4- placa ungueal, 5- dobra ungueal distal.	7
Figura 2: Impressão na placa ungueal das estriações do leito ungueal. Observar que na região proximal, onde encontra-se a matriz, não encontramos esse mesmo aspecto (seta).	9
Figura 3: Padrões clínicos de onicomicose. Da esquerda para direita: onicomicose subungueal distal-lateral, onicomicose superficial branca, onicomicose subungueal proximal, onicomicose distrófica total e forma <i>endonyx</i> *	13
Figura 4: Padrão de borda recortada com pontas (<i>jagged edge with spikes</i>). .	22
Figura 5: Padrão de estrias longitudinais (<i>longitudinal striae</i>).	23
Figura 6: Padrão de borda linear (<i>linear edge</i>).	23
Figura 7: Fluxo dos pacientes	29
Figura 8: Onicomicose distal-lateral com onicólise e hiperqueratose subungueal. Descoloração amarelo alaranjada em caso mais avançado direita.....	31
Figura 9: Padrão de borda recortada. Exemplo de traçado irregular de aspecto recortado à direita.	31
Figura 10: Padrão de borda linear. Exemplo de traçado linear de aspecto regular à direita.	32
Figura 11: Padrão sem borda. À esquerda melanoníquia fúngica e à direita exemplo de padrão homogêneo de fundo com estrias sem borda identificável.	33
Figura 12: Padrão de estrias irregulares. À esquerda estrias irregulares com base formando pontas no sentido proximal. No centro estrias paralelas com espessura e forma irregular à esquerda borda recortada com estria grosseira central.	34
Figura 13: Padrão de estrias finas regulares associado à borda de aspecto linear.	36
Figura 14: Padrão homogêneo de cores variadas.....	37
Figura 15: Padrão em nuvem. À esquerda caso confirmado de onicomicose à direita caso de onicólise com exame micológico negativo (traumática)	38

Figura 16: Padrão de pontos. Caso apresentando padrão de borda linear, estras finas e padrão em pontos às 3h. Caso de onicólise traumática.	39
Figura 17: Padrão invertido. Caso apresentando padrão de borda linear distal, lesão secundária de início proximal às 10h com progressão distal e borda recortada na região mais distal desta.....	40
Figura 18: Cor branca associada a padrão homogêneo e estrias em onicomiose.	41
Figura 19: Amarelo associada a padrão homogêneo e estrias em onicomiose.	42
Figura 20: Cor laranja associada à padrão homogêneo em onicomiose. À esquerda padrão homogêneo com unha espessada de cor amarelo-alaranjada.	43
Figura 21: Cor marrom associada a padrão homogêneo em caso de onicomiose.	43
Figura 22: Cor verde e roxa de padrão homogêneo em caso de exame negativo.	44
Figura 23: Cor cinza/preta com padrão homogêneo associada á borda recortada de cor branca (7h) em caso de onicomiose.....	45
Figura 24: Onicomiose superficial branca. À direita unha com superfície rugosa com depressões cupuliformes esbranquiçadas.....	46
Figura 25: Onicomiose subungueal proximal.....	47
Figura 26: Onicomiose distrófica total.	47

Lista de quadros

Quadro 1: Alterações clínicas das onicomicoses	13
Quadro 2: Formas clínicas de onicomicose.....	13
Quadro 3: Orientações de preparo para exame micológico	58

Lista de tabelas

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade dos diferentes métodos diagnósticos.	15
Tabela 2: Sensibilidade e especificidade dos achados de Piraccini et al.	22
Tabela 3: Dados epidemiológicos	30
Tabela 4: Dados clínicos	30
Tabela 5: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Borda Recortada	32
Tabela 6: Incidência de onicomicose em relação ao padrão borda linear	33
Tabela 7: Incidência de onicomicose em relação ao padrão sem borda.	34
Tabela 8: Incidência de onicomicose em relação ao padrão estrias irregulares.	35
Tabela 9: Incidência de onicomicose em relação ao padrão estrias finas/regulares.	36
Tabela 10: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Homogêneo	37
Tabela 11: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Nuvem	38
Tabela 12: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Pontos e Glóbulos	39
Tabela 13: Incidência de onicomicose em relação à cor branca:	41
Tabela 14: Incidência de onicomicose em relação à cor amarela:	41
Tabela 15: Incidência de onicomicose em relação à cor laranja	42
Tabela 16: Incidência de onicomicose em relação à cor marrom:	43
Tabela 17: Incidência de onicomicose em relação à cor verde:	44
Tabela 18: Resumo	45
Tabela 19: Regressão logística da casuística de onicomicose subungueal distal-lateral.	46
Tabela 20: Comparação de sensibilidade (S) e especificidade (E) com os padrões descritos por Piraccini et al.	50

Lista de abreviaturas e siglas

fig	figura
Rodds	<i>Odds Ratio</i> (razão das chances)
EMD	exame micológico direto
KOH	hidróxido de potássio
PAS	ácido periódico de Schiff
PCR	reação em cadeia da polimerase

Resumo

Bet DL. *Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Onicomicose é a infecção fúngica das unhas e é considerada a onicopatia mais frequente em adultos. Representa até 50% das lesões ungueais, sendo necessária confirmação diagnóstica com exame complementar que demonstre a presença do fungo na unha, sendo o exame micológico direto e a cultura para fungos os mais utilizados. A dermatoscopia é um exame não invasivo, rápido e de baixo custo cujos padrões para onicomicose relatados na literatura em estudos retrospectivos chegam a 100% de sensibilidade e especificidade. Deste modo realizamos um estudo prospectivo para comparar a dermatoscopia frente ao exame micológico. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo, transversal avaliando 109 pacientes e 202 unhas com suspeita diagnóstica de onicomicose. Os padrões dermatoscópicos encontrados foram descritos através de fotografias digitais. A sensibilidade e especificidade dos padrões de onicomicose distal-lateral foram determinados de acordo com o resultado do exame micológico. **RESULTADOS:** Foram significativos ($p < 0,05$) para o diagnóstico de onicomicose distal lateral e tiveram sensibilidade/especificidade calculadas os padrões: borda recortada (80,2% / 65,3%), borda linear (12,6% / 42,9%), estrias irregulares (81,1% / 65,3%), estrias finas/ regulares (9,9% / 59,2%); e as cores branco (93,7% / 18,4%), amarelo (63,1% / 71,4%) e laranja (10,8% / 100%). Após análise multivariada *stepwise forward* os padrões de estrias irregulares, borda linear e cor amarela mantiveram significância estatística ($p < 0,05$). **DISCUSSÃO:** Os achados deste trabalho prospectivo estão de acordo com a literatura mostrando que há correlação entre o exame micológico e a dermatoscopia. Todavia, não ratifica a sensibilidade e especificidade de 100% encontrada em estudo retrospectivo para os padrões de borda recortada e borda linear. Também não demonstrado na literatura, as cores

amarela, branca e laranja foram também estatisticamente significativas para o diagnóstico. CONCLUSÃO: A dermatoscopia correlaciona bem com a história natural da infecção fúngica e com o exame micológico, sendo um exame promissor para o diagnóstico de onicomicose. Sugerimos que futuros estudos comparem a dermatoscopia com exames considerados padrão-ouro (ex: microscopia de fluorescência e PCR) para detectar exames falso negativos.

Descritores: Dermatoscopia; Unhas; Onicomicose; Micologia; Dermatologia.

Abstract

Bet DL. *Nail plate dermoscopy patterns on onychomycosis* [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

BACKGROUND: Onychomycosis is defined as a fungal infection of the nail and is considered the most common onychopathy in adults. It represents up to 50% of nail diseases and demonstration of the fungal pathogen is necessary for diagnostic confirmation. Direct mycological examination and fungal culture are commonly used for this purpose. Dermoscopy is a noninvasive, fast and inexpensive exam, reaching 100% diagnostic sensitivity and specificity for onychomycosis in retrospective studies. Thus, we conducted a prospective study to compare dermoscopy with mycological examination. **METHODS** Prospective, cross-sectional study with 109 patients and 202 nails evaluated. Dermoscopic patterns were described using digital photography and their sensitivity and specificity for distal-lateral onychomycosis were determined. **RESULTS:** Statistically significant ($p < 0.05$) patterns and colors for the diagnosis of distal-lateral onychomycosis and respective sensitivity / specificity: jagged edge (80.2% / 65.3%), linear edge (12.6% / 42 , 9%), longitudinal irregular streaks (81.1% / 65.3%), longitudinal fine / regular streaks (9.9% / 59.2%); white color (93.7% / 18.4%), yellow color (63.1% / 71.4%) and orange color (10.8% / 100%). After a stepwise forward multivariate analysis irregular streaks, linear edge and yellow color remained statistically significant ($p < 0.05$). **DISCUSSION:** Findings of this prospective study are in agreement with the literature showing that there is correlation between mycological examination and dermoscopy. However, this study does not agree with 100% sensitivity and specificity found in retrospective studies for jagged edge and linear edge patterns. In addition, white, yellow and orange colors were also statistically significant for the diagnosis of onychomycosis. **CONCLUSION:** Dermoscopy correlates well with the natural history of fungal nail infection and mycological examination, and we consider it a promising method for the diagnosis of onychomycosis. We suggest that future

studies compare dermoscopy with a gold standard exam (ex: fluorescence microscopy, PCR) to detect false negative cases.

Descriptors: Dermoscopy; Nails; Onychomycosis; Mycology; Dermatology.

1 Introdução

Onicomicose é definida como a infecção fúngica do aparelho ungueal e pode ser causada por fungos dermatófitos, fungos não-dermatófitos e leveduras (*Candida sp*)¹. É uma doença frequente nos consultórios dermatológicos, chegando a representar em torno de 15-40% de todas as doenças ungueais^{2,3}. Seu aspecto clínico pode ser idêntico ao encontrado em lesões de origem traumática (ex: onicólise traumática), inflamatória (ex: hiperqueratose subungueal da psoríase) e mesmo neoplásica (ex: melanoníquia)⁴⁻⁶. Assim a suspeita diagnóstica deve ser confirmada através de exames que demonstrem a presença do fungo na placa ungueal^{7,8}. Exame micológico direto e cultura são os mais utilizados para este fim, porém a acurácia do método varia entre 50-80% considerando técnicas de coleta e exame adequados⁹. Outros métodos mais sensíveis e específicos como a histopatologia com coloração pelo PAS¹⁰, microscopia confocal¹¹ e tomografia de coerência óptica¹¹, e reação em cadeia da polimerase (PCR) podem ser utilizados³, entretanto são limitados por seu custo e disponibilidade.

Onicoscopia é o termo utilizado para a dermatoscopia aplicada ao aparelho ungueal e seu uso para o diagnóstico da onicomicose foi proposto em um estudo retrospectivo com 50 pacientes por *Piraccini et al.*¹². Mostraram neste trabalho a utilidade da dermatoscopia no diagnóstico diferencial entre onicomicose subungueal distal-lateral e onicólise traumática, antes diferenciados apenas pelo resultado do exame micológico. *Nakamura et al*¹³. Também descreveram em uma série de 336 casos de onicomicose subungueal distal-lateral a presença padrões associados à onicomicose, procurando correlacionar seus achados em uma segunda publicação utilizando clipping ungueal direcionado pela dermatoscopia¹⁴

Ainda que com poucos estudos a dermatoscopia parece ser um método promissor para o diagnóstico da onicomicose pela vantagem de ser não invasivo, prontamente disponível e de rápida realização,

A proposta deste trabalho foi avaliar de forma prospectiva casos de onicomicose atendidos no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

utilizando um dermatoscópio portátil e uma câmera fotográfica compacta, acessíveis a maioria dos dermatologistas, para descrever os padrões encontrados e determinar sua sensibilidade e especificidade frente ao exame micológico.

2 Revisão da literatura

2.1 Anatomia da unha

A unha é uma estrutura queratinizada especializada encontrada composta por várias camadas de células cornificadas sobre a falange distal⁴. É fundamental para funções de preensão, deambulação e defesa, cumprindo também função estética.

Aparelho ungueal é o nome dado ao conjunto de estruturas que definem e produzem a unha, sendo composto por 4 epitélios especializados¹⁵: a dobra ungueal proximal, a matriz ungueal, o leito ungueal e o hiponíquio (figura 1).

Figura 1: 1- dobra ungueal proximal, 2- cutícula, 3- lúnula, 4- placa ungueal, 5- dobra ungueal distal. *Matrix* - matriz ungueal, *Nail bed* - leito ungueal, *H* - hiponíquio. FONTE: Adaptado de André et al¹⁵

A dobra ungueal proximal é uma reflexão da pele do dígito que se encontra a 15 mm da articulação interfalangea distal. Esta reflexão forma um fundo de saco onde está localizado o epitélio responsável pela produção da unha, a matriz ungueal⁴. Até um quarto da placa ungueal fica oculta sob a dobra proximal,

sendo delimitada lateralmente pelas dobras ungueais laterais¹⁶. A continuação da epiderme da dobra proximal forma um fino epitélio transparente chamado de cutícula, que é firmemente aderido à placa ungueal e sela a entrada do fundo de saco, protegendo a matriz contra agentes externos (substâncias irritantes e microrganismos)⁴. Há, portanto, um risco maior de alterações ungueais quando a cutícula é danificada por doenças de pele (ex: dermatite de contato) e por hábito de manicure.

A matriz ungueal é um epitélio composto por queratinócitos especializados, chamados onicócitos, que cornificam sem uma camada granulosa e contém queratinas “duras”, que dão origem à placa ungueal¹⁵. A lúnula é uma área branca ou rosada semilunar encontrada principalmente nas unhas das mãos, logo à frente da dobra proximal e corresponde à matriz ungueal vista por transparência. Seu produto é a placa ungueal que tem estrutura tripla: com uma lâmina superior ou dorsal, uma porção intermediária e uma inferior ou ventral. Em corte longitudinal do dígito observa-se que a unha é produzida por duas áreas contíguas da matriz: a matriz proximal produz a lâmina superior e corresponde à 1/3 da espessura da unha, e a matriz distal que produz a lâmina intermediária com aproximadamente à 2/3 da espessura.

O leito ungueal é o epitélio responsável pela adesão da unha ao dígito e direciona seu crescimento longitudinal. É visível através da placa por transparência e tem coloração rosada devido à vasculatura subjacente. Sua camada córnea cornifica sem estrato granuloso e os onicócitos contém principalmente queratinas “moles”, que se aderem à placa ungueal e compõe a lâmina inferior contribuindo com até 1/5 da espessura da unha⁴. Em doenças do leito a reação proliferativa do epitélio e a hiperqueratose resultante podem levar a um aumento significativo dessa espessura⁴. A superfície do leito possui estriações longitudinais paralelas que lhe conferem aspecto ondulado como um telhado o que confere maior superfície de contato ao epitélio e portanto, maior adesão à unha sobrejacente (figura 2). Nota-se a firme adesão do leito à placa ungueal em procedimentos de avulsão da unha onde os fragmentos do leito frequentemente são removidos junto com a mesma.¹⁶ Junto às estriações correm também em sentido longitudinal capilares sanguíneos, que formam alças para irrigação do epitélio do leito. Devido à esta anatomia peculiar, nos casos de

trauma ou alterações inflamatórias com extravasamento sanguíneo observa-se clinicamente uma hemorragia subungueal “em estilha”, devido ao movimento distal ocasionado pelo crescimento da unha.

Figura 2: Impressão na placa ungueal das estriações do leito ungueal. Observar que na região proximal, onde encontra-se a matriz, não encontramos esse mesmo aspecto estriado (seta). Adaptado de Sato et al¹⁷.

O hiponíquio é a região do aparelho ungueal onde encontra-se o último ponto de adesão da placa ungueal ao leito. Ali encontra-se a banda onicodérmica, evidenciada principalmente nas unhas das mãos por uma fina linha transversal arqueada de cor acastanhada, e que é responsável por selar a região distal da unha. No hiponíquio a placa ungueal se desprende do leito e apresenta uma porção livre, onde a unha perde a transparência habitual e mostra-se como uma faixa esbranquiçada, causada pelo efeito óptico do ar sob a placa ao invés do leito ungueal. Na tentativa de limpeza de *debris* encontrados neste vão livre a banda onicodérmica pode ser danificada, criando uma porta de entrada para a região para agentes químicos, fungos e bactérias.⁴

2.2 Onicomicose

Onicomicose é definida como a infecção fúngica do aparelho ungueal e pode ser causada por fungos dermatófitos, fungos não-dermatófitos e leveduras (*Candida sp*)¹. O termo *tinha das unhas (tinea unguium)* é reservado exclusivamente para a onicomicose causada pelos dermatófitos, responsáveis por 70% dos casos de onicomicose das unhas das mãos e mais de 90% dos casos de onicomicose das unhas dos pés³. A onicomicose vai além da questão puramente estética¹⁸, pois até 29% dos pacientes relatam dor local, 36%

desconforto para caminhar e 19% interferência nas suas atividades diárias¹⁹. Relata-se ainda dificuldade para calçar sapatos e meias, que somados tem impacto significativo nos escores de qualidade de vida, causando estigmatização e exclusão social²⁰. Constitui também foco infecção crônica que pode disseminar para espaço interdigital e solas e unhas distróficas oferecem dificuldade para cuidados e corte, levando a ferimentos. Mesmo pequenas lacerações podem ser a “porta de entrada” para infecções, e especialmente relevantes em imunocomprometidos (ex: diabéticos)²¹ levando inclusive a infecções sistêmicas a partir do foco periungueal. Deste modo o correto diagnóstico e manejo desta onicopatía não deve ser negligenciado¹⁸.

2.2.1 Epidemiologia

Doença rara antes do século XX a onicomicose é hoje considerada um problema de saúde pública. Alguns autores sugerem que o aumento da prevalência segue uma curva exponencial que corresponde à de qualquer doença contagiosa que é pouco ou mesmo não tratada⁴.

Em 2103 uma revisão de literatura com 11 estudos de base populacional apontou 4,3% de prevalência (IC-95%:1,9-6,8) na Europa e Estados Unidos, chegando a 8,9% de prevalência em outros 21 estudos de base hospitalar. A prevalência é maior no sexo masculino, com aumento da prevalência com a idade e em populações de risco como diabéticos²², imunodeprimidos (HIV/SIDA, quimioterapia etc.)²³ atletas²⁴ e outras profissões com condições ambientais favoráveis a proliferação dos fungos (ex: umidade).

Em 2006 a Sociedade Brasileira de Dermatologia publicou um perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. As micoses superficiais corresponderam a 8,7% dos diagnósticos, sendo 42% destes atribuídos à onicomicose, constituindo sozinha 3,6% do total e a sexta causa mais frequente de consultas dermatológicas. Não há nenhum estudo de base populacional em âmbito nacional no Brasil sobre prevalência de onicomicose. Em revisão da literatura encontram-se estudos retrospectivos de base hospitalar e revisão histórica de laboratórios de referência provindos de todas as regiões do Brasil, no norte²⁵ centro-oeste²⁶, nordeste²⁷, sudeste²⁸⁻³⁰ e sul do país³¹⁻³³. Em um

estudo multicêntrico nacional realizado em consultórios dermatológicos³⁴ com 7.852 pacientes examinados e em 28,3% relatado o diagnóstico clínico de onicomicose. Os pés foram mais afetados que as mãos e a onicomicose subungueal distal-lateral do hálux foi a forma mais frequente. Diferente da literatura mundial, mas de acordo com outros estudos nacionais, encontrou-se maior frequência em mulheres do que em homens. Também foi verificado aumento da prevalência com o aumento da faixa etária (risco 8x maior dos indivíduos >60 anos frente à indivíduos entre 0-17 anos), praticantes de atividade física (incremento de 3x no risco versus sedentários) e história pessoal prévia de onicomicose (risco 20 vezes superior frente a quem não relatou história prévia). O exame micológico foi solicitado em 58% dos casos (porém só em 22,9% o resultado foi relatado), e a cultura em 18,9%, sendo o *Trichophyton rubrum* o fungo mais isolado. Na opinião dos autores isto representa uma debilidade no diagnóstico da onicomicose no país.

2.2.2 Agentes etiológicos

Os dermatófitos são um grupo de fungos queratinofílicos (pela capacidade de digerir e sobreviver em epitélio queratinizado) dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*.³⁵ São os principais causadores das micoses superficiais no ser humano e podem ser adquiridos contato direto com o solo (geofílicos), animais (zoofílicos) e inter-humano (antropofílicos). O termo tinha das unhas é reservado para onicomicose causada por dermatófitos sendo os fungos antropofílicos, especialmente *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, responsáveis por 70% e 21% respectivamente, das tinhas das unhas³⁵. Em estudo retrospectivo dos No Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo entre 2005-2001³⁰. *Trichophyton rubrum* foi encontrado em 96,2% culturas positivas das micoses superficiais

Já foi demonstrada susceptibilidade individual à infecção, mostrando padrão de herança autossômica dominante, levando alguns autores a relatarem como uma síndrome infecciosa³⁶ que iniciaria com a contaminação das solas,

progredindo para o corpo com episódios intermitentes de reação inflamatória, durando toda a vida se deixada sem tratamento³⁷.

Há um grupo de fungos não-dermatófitos queratinofílicos, reconhecidamente causadores de onicomicose, e por isso também conhecidos como pseudodermatófitos. Destes o *Neoscytalidium dimidiatum*³⁸ e *Onychochola canadensis*³⁹ são relatados como os mais frequentes.

OS fungos filamentosos não-dermatófitos ou somente fungos não-dermatófitos, constituem um grupo de fungos anemófilos de vários gêneros (ex: *Fusarium*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Scopulariopsis* etc.), que são considerados contaminantes frequentes de culturas em laboratórios. Podem ser causadores de micoses superficiais e, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, podem causar infecção sistêmica a partir observam-se lesões inflamatórias peiungueias⁴¹. São considerados como causadores de onicomicose secundária em imunocompetentes em unhas lesadas por outras causas^{35,42}. É relatado que podem ser isolados em 5-20% dos casos⁴⁰, porém há grande variação na prevalência variando de acordo com geografia, clima e migração. Para serem considerados verdadeiros causadores de onicomicose requer-se classicamente o isolamento do mesmo fungo em três culturas de amostras diferentes⁴³. Em 2012 uma revisão sistemática³⁹ sugere-se alternativamente que se obtenha 3 de 6 critérios relatados na literatura como indicativos de onicomicose por fungos filamentosos não-dermatófitos: identificação por exame direto com KOH, cultura, isolamento repetido em cultura, contagem de inóculo, falha em isolar um dermatófito em cultura ou histologia.

As leveduras do gênero *Candida* são consideradas agentes de onicomicose em até 5,6% dos casos³⁵. Nas unhas pode causar quatro aspectos clínicos⁴⁰: a paroníquia crônica com distrofia ungueal secundária (não é considerada onicomicose por alguns autores); infecção ungueal distal (associada à fenômeno de Raynaud e outras alt. vasculares); candidose mucocutânea crônica (100% casos apresentam onicomicose) e candidose secundária (associada á outra doença como psoríase).

2.2.3 Apresentação clínica e diagnóstico diferencial da onicomicose

As alterações ungueais causadas pela onicomicose podem ser divididas em alterações do leito subungueal, da placa ungueal e dos tecidos periungueais (quadro 1).

Leito: hiperqueratose subungueal, onicólise (descolamento da lâmina do leito ungueal).

Placa ungueal: espessamento (paquioníquia); descoloração - branca (leuconíquia), acastanhada ou enegrecida (melanoníquia) etc.; *onicorrexis* (estriações) e distrofia total.

Periungueal: Eritema, edema, drenagem de secreção.

Quadro 1: Alterações clínicas das onicomicoses

A apresentação clínica é facilmente entendida e correlaciona diretamente à rota de invasão do fungo no aparelho ungueal. A infecção plantar atual ou prévia é quase universal ("sem tinha dos pés, sem onicomicose")¹ e em classificação revisada em 2011 por Hay e Baran⁴⁴ consideram-se as seguintes formas clínicas de onicomicose (quadro 2, figura 3):

- Subungueal distal lateral	- Distrófica total	- Mista
- Superficial branca	- <i>Endonyx</i>	
- Subungueal proximal	- Secundária	

Quadro 2: Formas clínicas de onicomicose

Figura 3: Padrões clínicos de onicomicose. Da esquerda para direita: subungueal distal-lateral, superficial branca, subungueal proximal, distrófica total e *endonyx* (FONTE: Souza et al⁴⁵ apenas para forma *endonyx*)

Em torno de 70-90% dos casos de onicomicose observa-se a chamada onicomicose distal-lateral, pela penetração do fungo na placa ungueal⁴⁶ progredindo a partir da pele periungueal infectada, passando pelo hiponíquio ou pela dobra lateral chegando ao leito ungueal e daí para a placa ungueal. Clinicamente o leito ungueal torna-se hiperqueratósico e ocorre descolamento da unha do leito ungueal (onicólise), ocorrendo uma progressão da infecção em direção proximal até a matriz ungueal.

Na onicomicose superficial branca a infecção do fungo ocorre superficialmente pelo dorso da placa ungueal, formando concreções brancas de superfície áspera e friável, podendo ser curetada facilmente⁷. Pode ser encontrada associada à outras formas clínicas e apresentar-se com padrões clínicos diferentes como o de aspecto estriado, dependendo do agente causal⁸. É responsável por até 10% dos casos onde encontram-se como agentes causadores o *Trychophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trychophyton rubrum* e fungos não-dermatófitos (ex: *Fusarium*).

Na onicomicose subungueal proximal a penetração ocorre pela dobra proximal, progredindo sob a cutícula e placa ungueal avançando em direção distal. É frequentemente vista em indivíduos imunocomprometidos⁴⁶⁻⁴⁸.

A onicomicose *endonyx* é definida nos casos onde a penetração do fungo se dá diretamente na placa ungueal, sem ocorrência de hiperqueratose, descolamento do leito ou alteração da superfície da placa ungueal.⁴⁹

A onicomicose distrófica total acomete toda unha podendo evoluir de qualquer uma das formas citadas, frequentemente apresentando importante hiperqueratose subungueal e placa ungueal friável.⁴

Muitos autores desestimulam o diagnóstico puramente clínico já que essas mesmas características podem ser vistas em outras doenças ungueais sendo por vezes indistinguíveis da onicomicose.⁶ No caso da onicomicose subungueal distal inúmeras doenças podem levar a sinais semelhantes, como psoríase, eczemas, lesão por trauma e mesmo tumores como o onicomatricoma^{5,6}

Destaca-se no diagnóstico diferencial das lesões ungueais nos pés as lesões traumáticas causadas por calçados apertados ou inadequados, cuidados, higiene e pedicure inadequados, esportes, alterações ortopédicas e trauma

mecânico. Alguns autores relatam que defeitos assimétricos na marcha causado por pés planos, sejam responsáveis pela maioria das alterações ungueais nas unhas dos pés⁵⁰, levando a onicomomicose secundária por colonização da distrofia ungueal criada por este defeito⁵¹.

2.2.4 Exames para diagnóstico

A maioria dos autores advoga que frente à suspeita diagnóstica clínica de onicomomicose deva ser sempre confirmada através de exames demonstrem a presença do agente etiológico na unha⁵². Exame micológico direto e cultura para fungos são os mais utilizados para este fim, porém a acurácia do método varia entre 50-80% considerando técnicas de coleta e exame adequados⁹. Outros métodos mais sensíveis e específicos como a histopatologia com coloração pelo PAS¹⁰, microscopia confocal¹¹ e tomografia de coerência óptica¹¹, e reação em cadeia da polimerase (PCR) podem ser utilizados³, entretanto são limitados por seu custo e disponibilidade. Encontra-se por vezes ampla variação entre sensibilidade e especificidade para um mesmo método. Atribui-se essas diferenças à falta de uniformidade na escolha do método padrão ouro para diagnóstico entre os estudos.⁵³ Há na literatura estudos comparativos entre os vários métodos diagnósticos (tabela 1).

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade dos diferentes métodos diagnósticos.

Exame	Sensibilidade	Especificidade
Exame micológico direto ^{9,11,54,55}	53%-80 / 94%*	72%-76%
Cultura para fungos ^{9,11,54}	23- 59 %	82%-100%
Histopatologia - PAS ^{9,11,54}	85%-92%	72%
Microscopia de Fluorescência (Calcofluor White) ⁵⁶	89%	53%
PCR ¹¹	94%	100%
Microscopia confocal ¹¹	79%	81%
Tomografia de coerência óptica ¹¹	92%	42%

2.2.4.1 Exame micológico

Chamados em conjunto de “exame micológico” o exame micológico direto (EMD) e a cultura para fungos são métodos diagnósticos de baixa complexidade e baixo custo que permitem o diagnóstico etiológico com a vantagem de determinar viabilidade do mesmo pela cultura^{52,57}.

O estudo micológico padrão envolve primeiro o EMD após clarificação com hidróxido de potássio (KOH) entre 10 e 40% (com ou sem dimetilsulfóxido - DMSO). O material é coletado utilizando uma espátula estéril das escamas subungueais na sua porção mais proximal da lesão⁵⁸, após limpeza com álcool 70%, onde a probabilidade de viabilidade do fungo causador da lesão fúngica é maior⁵⁸. Esse material é clarificado pelo KOH para visualização a fresco em microscopia óptica (100-400x). Nesta modalidade é possível visualizar as estruturas fúngicas: hifas hialinas septadas no caso dos fungos dermatófitos, hifas hialinas cenocíticas (não septadas) no caso dos fungos não-dermatófitos e as leveduras⁵⁹. Existem diversos corantes que podem facilitar a identificação dos fungos na microscopia óptica convencional⁵⁷ (ex: *chlorazole black*) ou microscopia de fluorescência⁶⁰ (ex: *calcofluor white*), marcando estruturas específicas da parede fúngica podendo aumentar a sensibilidade e especificidade do EMD.

Na cultura para fungos uma parte do material coletado é inoculada em ágar Sabouraud e simultaneamente em um meio seletivo para dermatófitos como ágar Sabouraud com clicloheximida⁵⁸. Este é necessário para inibir crescimento de fungos contaminantes presentes no ambiente (fungos anemófilos), que crescem rapidamente e podem inibir o crescimento do verdadeiro fungo patogênico.⁵⁹ Deste modo valoriza-se o crescimento de um dermatófito no meio seletivo em detrimento de outro em ágar Sabouraud. Para que se confirme que um fungo filamentosos não dermatófito ou levedura seja implicado como responsável pela doença clínica é recomendado que este mesmo fungo seja isolado em 3 culturas de coletas diferentes.³⁹ A identificação da espécie por cultura é importante pois auxilia a estabelecer prognóstico e a direcionar o tratamento para o fungo envolvido, já que os fungos não-dermatófitos são reconhecidamente resistentes a terapia oral convencional.⁶¹

Souza et al⁶² analisaram concordância entre exame micológico direto e cultura para fungos em 890 exames para onicomicose das unhas dos pés. Seus resultados mostraram um nível de concordância moderado (kappa 0,54), ressaltando que o EMD identifica um maior número de casos positivos que a cultura e que no caso de um EMD negativo a cultura não aumenta significativamente o número de casos de onicomicose diagnosticados.

Assim sugere que pelo custo do EMD ser aproximadamente 1/3 da cultura para fungos (8,9 para 22,25 dólares no estudo) no caso de suspeita clínica elevada de onicomicose com EMD negativo, um novo EMD seria mais custo-efetivo do que a cultura para confirmar o diagnóstico.

2.2.4.2 Histopatologia

A histopatologia tem sido preconizada com exame padrão ouro por alguns autores devido sua alta sensibilidade e especificidade^{63,10} (85-92% e 72%, respectivamente)^{9,11,54}.

A técnica de coleta é o *clipping* ungueal através do corte de um fragmento da área afetada, idealmente com 5mm de comprimento e ao menos 2mm largura⁶⁴ com uma alicate ou tesoura. Este é enviado para o laboratório em frasco seco onde é fixado, desidratado e incluído em parafina para corte histológico. A coloração pelo PAS é a mais utilizada (ácido periódico de Schiff) ou Groccot (prata metenamina). Ambas utilizam ácidos para oxidar polissacarídeos da parede celular fúngica em aldeídos que expostos ao reagente de Schiff deixam um fundo verde com parede fúngica corada em vermelho no PAS e a produção de metálica pela redução da prata metenamina nitrato coram as paredes fúngicas em marrom escuro deixando fundo esverdeado na técnica de Groccot⁵².

Uma vantagem importante desta técnica é a visualização do agente infeccioso invadindo a placa ungueal, entretanto não permite a identificação da espécie com segurança⁵². Sua desvantagem é maior custo frente ao exame micológico e a necessidade do corte da unha para amostragem adequada.

2.2.4.3 Microscopia de Fluorescência

O agente fluorescente *calcofluor white* é relatado como método rápido e fácil altamente sensível (89%)⁵⁶ o diagnóstico⁶⁵. Este liga-se à celulose e à quitina específicas da parede fúngica, que fluorescem à exposição radiação UV, facilitando a identificação dos elementos fúngicos.⁵⁶ A necessidade do corante e o microscópio de fluorescência aumentam o custo e diminuem a disponibilidade do método e há críticas de autores que demonstram não haver benefício adicional frente ao EMD com KOH⁶⁰.

2.2.4.4 Microscopia confocal:

A microscopia confocal de reflectância *in vivo* foi descrita recentemente como método diagnóstico para onicomicose^{11,66}. Utilizando-se de um feixe de laser de diodo (803 nm, 35mW) com resolução semelhante a microscopia óptica⁶⁷, é possível identificar estruturas fúngicas invadindo a unha¹¹ com sensibilidade de 79% e especificidade de 81%. Sua vantagem encontra-se na visualização do agente invadindo a placa ungueal e por ser realizado diretamente sobre a unha sem a necessidade de coleta de material. Sua disponibilidade, custo, tempo de realização do exame e a limitação penetração em profundidade⁶⁷ do laser na unha são desvantagens do método.

2.2.4.5 Tomografia de coerência óptica:

A tomografia de coerência óptica é um método de imagem que utiliza-se do princípio da interferometria para avaliação das doenças da pele⁶⁸. Para gerar imagens um feixe de laser é disparado simultaneamente para um objeto conhecido e o ponto de interesse, sendo a interferência causada gera informações que são convertidas em imagens digitais em corte vertical com possibilidade de reconstrução tridimensional por software. Oferece as mesmas vantagens da microscopia confocal com maior penetração em profundidade porém com menor resolução⁶⁸. Seu uso ainda é restrito à pesquisas e em

trabalho comparativo para métodos diagnósticos em onicomicose teve 92% de sensibilidade e 42% de especificidade.¹¹

2.2.4.6 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

O diagnóstico molecular tem recebido grande atenção por apresentarem resultados rápidos⁶⁹ (menos de 48h até 5 dias)^{69,70} com alta sensibilidade e especificidade (respectivamente 94%/100%)¹¹ pelo sequenciamento do DNA⁷¹ dos fungos na amostra. Muitas variações e refinamento da técnica de PCR tem sido propostas para onicomicose⁷²⁻⁷⁴ e além da presença ou ausência de fungos na amostra também é possível através de protocolo "*real-time* PCR"⁷⁵ estimar a viabilidade dos fungos através da quantidade relativa de transcrito na amostra. A PCR é considerada padrão ouro para diagnóstico de muitas infecções, entretanto para onicomicose alguns autores ressaltam a necessidade de interpretar os resultados à luz dos achados clínicos, já que o método amplifica o DNA fúngico mesmo que este não seja o agente patogênico ou mesmo viável^{40,76}. Existem trabalhos com *kits* diagnósticos comerciais⁷⁷, porém sua disponibilidade e custo ainda limitam seu uso na prática diária.

2.2.5 Diagnóstico clínico

Apesar de ser bem conhecido que os sinais clínicos podem confundir o diagnóstico e da importância cabal dos exames micológicos para o diagnóstico em 2004 Fletcher⁷⁸ através de questionários aplicados em 209 pacientes com doença ungueal procuraram demonstrar a utilidade de dados clínicos para o diagnóstico de onicomicose junto ao exame micológico. Mostraram que sinais classicamente descritos como associados à onicomicose como espessamento ungueal, hiperqueratose subungueal e onicolise surpreendentemente não foram estatisticamente significativos para discriminar onicomicose pois não eram consistentemente relatados por todos os dermatologistas. Foram estatisticamente significativos e preditores do diagnóstico de onicomicose apenas alteração de coloração da unha e áreas brancas friáveis na superfície da placa (onicomicose superficial branca ou distrófica total) pelo bom nível de concordância destes

achados entre os examinadores. Outros dados de anamnese também foram estatisticamente significativos: idade, história prévia ou exame atual apresentando tina dos pés na região das solas.

Já em 2011 Amichai et al.⁵⁵ demonstraram a acurácia diagnóstica de um dermatologista experiente em 398 casos onde seu diagnóstico clínico era de onicomicose subungueal distal lateral. Dos 398 casos suspeitos iniciais 251 (63%) obtiveram diagnóstico laboratorial já no primeiro exame micológico. Após 3 exames micológicos consecutivos 116 dos 147 inicialmente negativos (79%) vieram a obter um resultado positivo, resultando em 367/398 diagnosticados com 3 exames micológicos consecutivos, ou seja 92,2% de sensibilidade. Para um teste de prova utilizou PCR como padrão ouro e revelou mais 22/26 casos negativos restantes (perda amostral de 5 casos), portanto apenas 4 casos foram considerados verdadeiros negativos para onicomicose, demonstrando o acerto do diagnóstico clínico do dermatologista experiente em 99% dos casos analisados. Portanto, na opinião do autor, seria racional iniciar tratamento antifúngico mesmo com exame micológico negativo frente a acurácia diagnóstica de um dermatologista experiente.

2.3 Dermatoscopia

A dermatoscopia é uma técnica diagnóstica de microscopia de epiluminescência in vivo ou ex vivo desenvolvida por Kolhaus no século XVII e adquiriu grande popularidade com a introdução dos dermatoscópicos portáteis e trabalhos científicos de boa qualidade mostrando sua utilidade no diagnóstico lesões melanocíticas. Hoje é recurso indispensável para avaliação das lesões pigmentadas onde já é provada o aumento da acurácia diagnóstica das melanocíticas malignas frente ao exame clínico a olho nu ⁷⁹.

Assim a ferramenta já está sedimentada como parte da Semiologia Dermatológica e seu uso tem ido muito além das lesões melanocíticas sendo utilizado para doenças inflamatórias, infestações, doenças do couro cabeludo e das unhas⁸⁰⁻⁸³.

2.4.1 Dermatoscopia da unha (Onicoscopia)

A utilização de microscopia para diagnóstico do aparelho ungueal iniciou-se através uso da capilaroscopia para diagnóstico precoce de colagenoses e suas complicações⁸⁴⁻⁸⁶. Trabalho comparando a videocapilaroscopia com a dermatoscopia sugere que esta é suficiente para identificar os padrões vasculares associados à esclerodermia precoce, ativa e tardia⁸⁷.

O uso da dermatoscopia para doenças ungueais propriamente ditas tem aumentado e o termo onicoscopia foi utilizado pela primeira vez por Piraccini¹² em 2012 para referir-se à dermatoscopia aplicada ao aparelho ungueal. Algumas doenças inflamatórias do aparelho ungueal já tem descrições dermatoscópicas^{88,89} como psoríase⁹⁰ e líquen plano⁹¹ e quando pesquisado os termos "dermoscopy" ou "dermatoscopy" e ""nails" na ferramenta de pesquisa "Medline/Pubmed" recuperamos 48 artigos, sendo que 22 deles estão diretamente relacionados às doenças das unhas (pesquisa em março 2015). Dentre estes o diagnóstico das lesões melanocíticas do aparelho ungueal são responsáveis pela a maioria das publicações⁹²⁻⁹⁵, em especial a melanoníquia estriada^{96,97}. Para dermatoscopia das lesões melanocíticas do aparelho ungueal é preconizado, assim como para lesões de pele, um algoritmo de dois passos. Primeiro determina-se se a lesão ungueal é uma lesão melanocítica (melanoníquia) ou não-melanocítica e em segundo lugar se é benigna ou maligna⁸⁸. Apesar de descritos padrões para dermatoscopia da placa ungueal em lesões melanocíticas⁹², Hirata et al demonstraram que os padrões dermatoscópicos intraoperatórios da matriz ungueal podem ser utilizados com boa acurácia para o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas⁹⁸, sendo mais reprodutível entre dermatologistas do que a dermatoscopia da placa ungueal⁹⁹.

2.4.2 Dermatoscopia da onicomiose

A utilidade da dermatoscopia para onicomiose foi descrita por Piraccini e cols.¹² utilizando um videodermatoscopia com aumentos de 20-40 vezes. Utiliza-se gel de ultrassom para imersão da lente do videodermatoscopio permitindo a

compensação da curvatura da unha e uma melhor visualização das estruturas e cores das lesões da placa ungueal¹⁴. O trabalho original de Piraccini¹² é um estudo retrospectivo com 50 pacientes, relatando a existência de características das lesões da placa ungueal causados por fungos que não tinham sido observados ao olho nu (tabela 2). Em especial foram descritos padrões dermatoscópicos da borda da lesão ungueal que permitiram diferenciar casos de onicomicose dos casos onicólise traumática, onde o *expert* em unhas não conseguia diferenciá-los sem auxílio do exame micológico.

Tabela 2: Sensibilidade e especificidade dos achados de Piraccini et al¹².

Padrão dermatoscópico	Sensibilidade	Especificidade
Onicomicose		
Borda recortada com pontas	100%	100%
Estrias longitudinais	86,5%	100%
Padrão aurora	-	100%
Onicólise traumática		
Borda linear	100%	100%

Nos casos de onicomicose encontrou a borda proximal da lesão “recortada” e com “pontas” em direção proximal (figura 4), ou apresentando um padrão de “estrias longitudinais” (figura 5), ambos encontrados exclusivamente na onicomicose.

Figura 4: Padrão de borda recortada com pontas (*jagged edge with spikes*).
FONTE: Reproduzido do trabalho original de Piraccini¹²

Figura 5: Padrão de estrias longitudinais (*longitudinal striae*). FONTE: reproduzido do trabalho original de Piraccini¹²

Já nos casos de onicólise traumática a borda da lesão era de aspecto linear regular em 100% dos casos (figura 6).

Figura 6: Padrão de borda linear (*linear edge*). FONTE: à direita adaptação com a demarcação a partir do original de Piraccini¹²

Definiram também o padrão “aurora” - por ser semelhante a aurora boreal - que combina os padrões de borda recortada, estrias e coloração homogênea de fundo - com 100% de especificidade para onicomiose no estudo (figura 3). Os padrões de cores homogêneas de fundo (branco, amarelo, alaranjado, marrom, cinza-enegrecido) e padrão de pontos e glóbulos enegrecidos também foram avaliados, porém não atingiram significância estatística. Em 2012 Nakamura et al¹³ descreveram em uma série de 336 casos de onicomiose subungueal distal-lateral a presença do padrão de hiperqueratose subungueal em “ruína” (figura 5) e estrias subungueais distais em 88% e 70% respectivamente. Em outra pequena série tentaram demonstrar a correspondência histopatológica destes padrões através do clipping ungueal direcionado pela dermatoscopia¹⁴, porém sem relatar sua sensibilidade e especificidade.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Descrever padrões dermatoscópicos das lesões ungueais associadas à onicomicose.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar a sensibilidade e especificidade do exame dermatoscópico da onicomicose subungueal distal frente ao exame micológico.

4 Materiais e Métodos

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional prospectivo e transversal.

4.2 Casuística

O estudo foi realizado com pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM/SP).

Todos os pacientes com suspeita de onicomicose foram convidados a participar do estudo no período de um Julho 2012 à Junho 2013. Foram excluídos do estudo os pacientes menores de dezoito anos, pacientes em uso ou que utilizaram antifúngico tópico ou sistêmico nos últimos 3 meses⁴ e pacientes com diagnóstico de psoríase ou líquen plano ungueal ou trauma com distrofia permanente.

Não há estudo nacional de base populacional no Brasil e na literatura médica internacional estudos de base populacional mostram prevalência entre 2-8%¹⁰⁰. Realizado cálculo amostral considerando prevalência 8%, precisão absoluta de 4 e nível de significância de 5%, resultando em 177 pacientes.

4.3 Protocolo do estudo

Frente à suspeita clínica de onicomicose o paciente foi convidado a participar do estudo, recebendo o Termo de Consentimento (anexo A) e foi esclarecido sobre o mesmo.

Ao consentir em participar foi aplicado pelo pesquisador um protocolo padronizado, consistindo em um formulário para registro de dados clínico-demográficos (anexo B) e registro fotográfico clínico e dermatoscópico das unhas afetadas.

As fotografias foram realizadas com uma câmera digital compacta com zoom óptico 2-5x (Sony Cyber-Shot DSC-W800; Sony Corporation, Tóquio,

Japão) e um dermatoscópio portátil de luz polarizada com aumento de 10x (*DermLite Hybrid*; 3Gen, San Juan Capistrano, EUA). Foram registradas fotos panorâmicas das mãos e dos pés afetados, seguindo-se o registro das unhas afetadas individualmente. Finalizando o registro, as fotos dermatoscópicas foram feitas usando gel de ultrassom como meio de imersão. Todos os pacientes foram examinados e registrados pelo mesmo pesquisador. Ao finalizar este protocolo o paciente seguiu normalmente o procedimento diagnóstico para onicomicose com exame micológico.

4.4 Exame Micológico

No HSPM/SP o exame micológico é realizado no momento da consulta por um biomédico especializado em micologia, dedicado exclusivamente ao serviço de Dermatologia, com experiência de 20 anos na área. Portanto, todos os exame micológicos deste trabalho foram realizados pelo mesmo micologista.

A técnica é realizada como se segue: o material é obtido através de raspado subungueal na porção mais proximal da lesão no caso de onicomicose subungueal distal; por raspado superficial na onicomicose superficial branca; e nos casos de difícil coleta como onicomicose subungueal proximal e subungueal distal com dificuldade de acesso ao ponto mais proximal da lesão, a coleta é realizada após abrasão da placa ungueal. A amostra colhida é submetida a clarificação com hidróxido de sódio a 10% associado a DMSO 40% para exame direto em microscopia óptica (Leica DM1000, Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha). Quando a quantidade de material obtida permite a realização de cultura esta é semeada simultaneamente em 2 meios: ágar Sabouraud com cloranfenicol e um meio seletivo para dermatófitos contendo cicloheximida (Mycosel®), sendo mantida em temperatura ambiente por até 4 semanas. No caso de material escasso é sempre favorecido o exame direto em função de sua maior sensibilidade.

O exame foi considerado positivo quando encontradas hifas hialinas septadas, ramificadas com ou sem artrósporos, sendo a visualização de leveduras considerada negativa se não associada à cultura correspondente. Nos

casos onde o exame micológico é negativo, um segundo e um terceiro exame são realizados após orientações verbais e por escrito (anexo C).

A partir do resultado do exame micológico os pacientes foram agrupados em dois grupos: onicomiose confirmada - definido por um exame micológico positivo e grupo controle - definido por 3 exames micológicos consecutivos negativos.

4.5 Análise estatística

Um banco de dados foi criado com dados demográficos e fotografias clínico-dermatoscópicas. Os pacientes foram classificados de acordo com a forma clínica de onicomiose apresentada: subungueal distal-lateral, superficial branca, subungueal proximal e distrófica total. Seguiu-se análise descritiva dos padrões encontrados e após para análise individual e multivariada para obter a correlação entre os padrões encontrados e os casos de onicomiose confirmada. Padronizou-se a unha dos háluces como alvo do estudo para obter os valores de sensibilidade e especificidade, que e foram obtidos para todos os padrões descritos na onicomiose subungueal distal.

A associação entre duas variáveis binárias foi testada através do teste exato de Fisher. Cálculos de sensibilidade, especificidade e *odds ratio* (razão de chances) foram realizados a partir das tabelas cruzadas 2 x 2 (presença ou ausência do padrão; exame micológico positivo ou negativo) A análise conjunta foi realizada através de um modelo de regressão logística binária seguido do procedimento de escolha de variáveis *stepwise*. Esta última é realizada com todas as variáveis conjuntamente para avaliar o impacto na variável resposta “resultado do exame micológico”.

No processo *stepwise forward* a seleção se inicia adicionando a variável (padrão dermatoscópico ou cor) com maior contribuição para o modelo. Se uma segunda variável também apresenta contribuição baseada nos critérios de entrada e ela também é adicionada ao modelo, caso contrário é excluída. Após a inserção da terceira variável, o impacto de remover cada variável já presente no modelo após esta terceira ser inserida é avaliado. Neste caso é medido se as primeiras variáveis apresentam contribuição na presença ou não da terceira

variável para a decisão de qual delas é mantida ou excluída. O processo é realizado desta maneira até que a última variável seja analisada. O nível de confiança utilizado nas análises comparativas foi de 95%. O software utilizado foi o XLSTAT 2014 (*Addinsoft, Inc.*, Nova Iorque, EUA).

4.6 Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética do HSPM sob o número 48947.

Os pacientes atendidos na Dermatologia do HSPM já são submetidos ao procedimento descrito para diagnóstico de onicomicose, e que segue as orientações das melhores práticas clínicas disponíveis na literatura médica.

Os sujeitos envolvidos neste estudo foram identificados pelo número de prontuário em planilha eletrônica em posse apenas do pesquisador responsável. O registro fotográfico foi realizado apenas das mãos e pés com as unhas afetadas impossibilitando portanto de identificação do paciente. No banco de dados fotográfico cada caso foi identificado por número sequencial.

5 Resultados

5.1 População estudada:

Ao total 175 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo e após aplicados os critérios de exclusão restaram 109 pacientes e 202 unhas avaliadas, seguindo o fluxograma abaixo.

Figura 7: Fluxo dos pacientes

Os dados clinico-epidemiológicos dos casos estudados encontram-se resumidos na tabela 3 e 4.

Tabela 3: Dados epidemiológicos

Pacientes	<i>n</i>	Idade (média)	Tempo de doença (média)
Feminino	92 (84.4%)	53,35 anos	64,5 meses
Masculino	17 (15,6%)	51 anos	71.4 meses
TOTAL	109 (100%)	52,5 anos	66,3 meses

Tabela 4: Formas clínicas encontradas nos casos positivos

Formas clínicas (unhas acometidas)			
Distal lateral	n = 111	Mãos	n = 13
Superficial branca	n = 14	Pés	n = 132
Proximal	n = 1	Ambos	n = 8
Distrófica total	n = 19		
TOTAL		n = 145	

Descrevemos os padrões encontrados para todas as formas clínicas de onicomicose, exceto a *endonyx* que não diagnosticada no estudo. Para análise estatística de sensibilidade e especificidade consideramos somente os casos de onicomicose subungueal distal-lateral, que constituiu 84% da casuística.

5.2. Descrição dos padrões dermatoscópicos encontrados e análise estatística

5.2.1 Onicomicose subungueal distal-lateral:

Foi a forma mais encontrada em 84% dos casos sendo confirmada pelo exame micológico em 111/160 unhas examinadas com suspeita desta forma clínica (fig. 8). Descrevemos os padrões abaixo relacionados.

Figura 8: Onicomicose distal-lateral com onicólise e hiperqueratose subungueal. Descoloração amarelo alaranjada em caso mais avançado direita.

5.2.2 Padrão de borda recortada:

Este padrão é definido pelo aspecto irregular da borda proximal da lesão. Ao traçar uma linha contínua seguindo as pontas das estriações e áreas de coloração homogênea obtém-se um traçado de aspecto serrilhado ou recortado (fig. 9). Na tabela 5 os dados estatísticos referentes ao padrão borda recortada.

Figura 9: Padrão de borda recortada. Exemplo de traçado irregular de aspecto recortado à direita.

Tabela 5: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Borda Recortada

Resultado do exame	Borda Recortada				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	22	19,8	89	80,2	111	69,4
Negativo	32	65,3	17	34,7	49	30,6
Total	54	33,8	106	66,3		
Sensibilidade=	80,2%	Especificidade=	65,3%	Rodds=	7,61	

Houve associação significativa entre onicomicose e o padrão de “borda recortada” ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose para pacientes com borda recortada foi 7,61 vezes maior comparado aos pacientes sem esse padrão.

5.2.3 Padrão de borda linear:

Este padrão é definido pelo aspecto linear da extremidade proximal. Ao tentar traçar uma linha contínua seguindo a área de coloração homogênea da base da lesão obtém-se um traçado regular de aspecto linear (fig. 10). Na tabela 6 os dados estatísticos referentes à borda linear.

Figura 10: Padrão de borda linear. Exemplo de traçado linear de aspecto regular à direita.

Tabela 6: Incidência de onicomicose em relação ao padrão borda linear

Resultado do exame	Borda Linear				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	97	87,4	14	12,6	111	69,4
Negativo	21	42,9	28	57,1	49	30,6
Total	118	73,8	42	26,3		
Sensibilidade=	12,6%	Especificidade=	42,9%	Rodds=	0,11	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e o padrão de “borda linear” ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). Na presença de borda linear a chance de possuir onicomicose pelo exame micológico é 9,24 vezes menor que um paciente sem essa característica ao dermatoscópio.

5.2.4 Padrão sem borda

Este padrão foi encontrado em 15 casos, quando a extremidade proximal da lesão não apresentava borda identificável. Visualizamos este padrão quando a lesão se estendia por sob a dobra ungueal lateral ou proximal, como neste caso de melanoníquia (fig 11). Também nos casos de padrão homogêneo de fundo ou padrão de estrias que não permitia a distinção nítida de uma borda, por ocuparem grande parte ou mesmo totalmente a unha até sob a dobra proximal. Na tabela 7 apresentamos dados estatísticos referentes à este padrão.

Figura 11: Padrão sem borda. À esquerda melanoníquia fúngica e à direita exemplo de padrão homogêneo de fundo com estrias sem borda identificável.

Tabela 7: Incidência de onicomicose em relação ao padrão sem borda.

Resultado do exame	Sem Borda				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	102	91,9	9	8,1	111	69,4
Negativo	43	87,8	6	12,2	49	30,6
Total	145	90,6	15	9,4		
Sensibilidade=	8,1%	Especificidade=	87,8%	Rodds=	0,63	

Não foi encontrada associação significativa ($p = 0,395$; teste exato de Fisher) entre onicomicose e ausência de borda.

5.2.5 Padrão de estrias irregulares

Este padrão é reconhecido por estrias longitudinais paralelas que iniciam na porção distal da unha e seguem em sentido proximal. Estas estrias são geralmente brancas ou branco-amareladas e tem largura e comprimento variáveis, sendo pois irregulares se observadas individualmente ou quando comparadas entre si (fig. 12). A extremidade proximal da estria costuma ser mais fina do que sua base o que forma um aspecto de ponta, como uma lança. Quando as estrias estão presentes lado a lado e precedidas de uma base homogênea formam o aspecto de borda recortada. Na tabela 8 os dados estatísticos referentes ao padrão estrias irregulares.

Figura 12: Padrão de estrias irregulares. À esquerda estrias irregulares com base formando pontas no sentido proximal. À esquerda estrias paralelas com espessura e forma irregular.

Tabela 8: Incidência de onicomicose em relação ao padrão estrias irregulares.

Resultado do exame	Estrias irregulares				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	21	18,9	90	81,1	111	69,4
Negativo	32	65,3	17	34,7	49	30,6
Total	53	33,1	107	66,9		
Sensibilidade=	81,1%	Especificidade=	65,3%	Rodds=	8,07	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e estrias irregulares ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose para pacientes com estrias irregulares foi 8,07 vezes maior comparado aos pacientes sem estrias irregulares.

5.2.6 Padrão de estrias finas e regulares

Este padrão é reconhecido por apresentar estrias longitudinais cuja espessura e comprimento e mesmo o espaçamento entre si tendem a ser regulares (fig. 13). Tem cores que variam do branco ao branco-amarelado. Podemos encontrar um padrão estriado regular que inicia na porção proximal e corre em sentido distal (onicorrexis) ou mesmo que inicia na região distal e corre em direção proximal. Por vezes encontramos estriações regulares associada à uma borda linear ao observarmos cuidadosamente e em maior aumento a região “homogênea” que precede a borda linear. Na tabela 9 os dados estatísticos referentes ao padrão estrias finas e/ou regulares.

Figura 13: Padrão de estrias finas regulares associado à borda de aspecto linear.

Tabela 9: Incidência de onicomicose em relação ao padrão estrias finas/regulares.

Resultado do exame	Estrias Finas e/ou regulares				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	100	90,1	11	9,9	111	69,4
Negativo	29	59,2	20	40,8	49	30,6
Total	129	80,6	31	19,4		
Sensibilidade=	9,9%	Especificidade=	59,2%	Rodds=	0,16	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e Estrias Finas e/ou regulares ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose para pacientes com estrias finas e/ou regulares foi 6,27 vezes menor comparado aos pacientes sem estrias finas e/ou regulares,

5.2.7 Padrão homogêneo

Este padrão é caracterizado por uma área opaca na placa com aspecto de borrão onde não há visualização de outras estruturas como estrias, pontos e glóbulos. O aspecto homogêneo sem estruturas também é visto na borda livre da unha normal (cor branca ou levemente amarelada) e na onicólise, porém neste último se estende além da área de desprendimento normal da placa ungueal no hiponíquio. Em lesões de onicomicose encontramos o padrão

homogêneo em pequenas áreas ou mesmo ocupando toda a unha, deixando uma “coloração de fundo” amarelada, alaranjada, branca ou tons de marrom e cinza-enebecido (melanoníquia). Raras vezes encontramos tons de verde e roxo. Nas lesões iniciais aparece precedendo a borda recortada ou linear, sendo que nos casos de borda linear o borrão é único em toda a base da lesão. Na tabela 10 os dados estatísticos referentes ao padrão homogêneo.

Figura 14: Padrão homogêneo de cores variadas.

Tabela 10: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Homogêneo

Resultado do exame	Homogêneo				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	35	31,5	76	68,5	111	69,4
Negativo	23	46,9	26	53,1	49	30,6
Total	58	36,3	102	63,8		
Sensibilidade=	68,5%	Especificidade=	46,9%	Rodds=	1,92	

Não foi encontrada associação significativa ($p = 0,075$; teste exato de Fisher) entre onicomicose e padrão homogêneo. A chance de possuir onicomicose para pacientes com padrão homogêneo foi 1,92 vezes maior comparado aos pacientes sem padrão homogêneo.

5.2.8 Padrão em nuvem

Este padrão foi identificado como um subtipo do padrão homogêneo. Aparece como um borrão esbranquiçado, de aspecto cotonoso por vezes com bordas esfumaçadas ou enuveadas de onde vem o nome padrão em nuvem (fig. 15). Na tabela 11 os dados estatísticos referentes ao padrão em nuvem.

Figura 15: Padrão em nuvem (setas). À esquerda onicomicose: padrão de estrias irregulares e borrões esbranquiçados. À direita onicólise traumática: padrão de borda linear e pequenões borrões de esbranquiçados.

Tabela 11: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Nuvem

Resultado do exame	Nuvem				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	65	58,6	46	41,4	111	69,4
Negativo	34	69,4	15	30,6	49	30,6
Total	99	61,9	61	38,1		
Sensibilidade=	41,4%	Especificidade=	69,4%	Rodds=	1,60	

Não foi encontrada associação significativa ($p = 0,220$; teste exato de Fisher) entre onicomicose e padrão em Nuvem. A chance de possuir onicomicose para pacientes com nuvem foi 1,60 vezes maior comparado aos pacientes sem nuvem.

5.2.9 Padrão em pontos e glóbulos

Este padrão é identificado por pontos arredondados de pequeno tamanho – não chegam a formar um borrão homogêneo - geralmente múltiplos e podendo ser agrupados, têm coloração cinza-enebecida ou marrom (fig .16). Na tabela 12 os dados estatísticos referentes ao padrão de pontos e glóbulos.

Figura 16: Padrão de pontos. Onicólise traumática: padrão de borda linear, estrias finas e pequenos borrões esbranquiçados associado ao padrão em pontos e glóbulos (setas).

Tabela 12: Incidência de onicomicose em relação ao padrão Pontos e Glóbulos

Resultado do exame	Pontos e Glóbulos				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	98	88,3	13	11,7	111	69,4
Negativo	44	89,8	5	10,2	49	30,6
Total	142	88,8	18	11,3		
Sensibilidade=	11,7%	Especificidade=	89,8%	Rodds=	1,17	

Não foi encontrada associação significativa ($p = 0,999$; teste exato de Fisher) entre onicomicose e pontos e glóbulos. A chance de possuir onicomicose para pacientes com pontos e glóbulos foi 1,17 vezes maior comparado aos pacientes sem pontos e glóbulos.

5.2.10 Padrão invertido

Este padrão foi visualizado apenas um caso onde a havia borda linear na lesão distal, e neste local o exame micológico foi negativo (fig. 17). À dermatoscopia notamos na verdade duas lesões e que não havia conexão entre elas. Na lesão mais proximal notamos um padrão homogêneo que se estendia distalmente terminando em uma borda levemente irregular, como borda recortada. Como o exame micológico foi negativo na porta de entrada distal resolvemos realizar abrasão na área homogênea junto à borda recortada da lesão proximal onde então encontramos um exame micológico positivo. Por ser uma lesão que iniciou na região lateral-proximal e progrediu distalmente formando a borda recortada na porção distal da lesão chamamos o chamamos de “padrão invertido”.

Figura 17: Padrão invertido. Caso apresentando padrão de borda linear na lesão distal e na lesão secundária de início proximal às 10h com progressão distal e borda recortada (seta).

5.2.11 Cores

Consideramos todas as cores encontradas na análise dos casos: branco, amarelo, laranja, marrom, verde, roxo e preto/cinza (para a análise consideramos como uma só por ser difícil sua distinção na prática). Nas tabelas abaixo (tabelas 13-17) apresentamos os dados referentes às cores encontradas,

sendo estatisticamente significativas as cores branca (fig. 18), amarela (fig. 19) e laranja (fig. 20).

Tabela 13: Incidência de onicomicose em relação à cor branca:

Resultado do exame	Branco				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	7	6,3	104	93,7	111	69,4
Negativo	9	18,4	40	81,6	49	30,6
Total	16	10,0	144	90,0		
Sensibilidade=	93,7%	Especificidade=	18,4%	Rodds=	3,34	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e cor branca ($p = 0,041$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose nestes pacientes foi 3,34 vezes maior comparado aos pacientes sem a cor branca.

Figura 18: Cor branca associada a padrão homogêneo e estrias em onicomicose.

Tabela 14: Incidência de onicomicose em relação à cor amarela.

Resultado do exame	Amarelo				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	41	36,9	70	63,1	111	69,4
Negativo	35	71,4	14	28,6	49	30,6
Total	76	47,5	84	52,5		
Sensibilidade=	63,1%	Especificidade=	71,4%	Rodds=	4,27	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e cor amarela ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose para estes pacientes foi 4,27 vezes maior comparado aos pacientes sem a cor amarela.

Figura 19: Amarelo associada a padrão homogêneo e estrias em onicomicose.

Tabela 15: Incidência de onicomicose em relação à cor laranja

Resultado do exame	Laranja				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	99	89,2	12	10,8	111	69,4
Negativo	49	100,0	0	0,0	49	30,6
Total	148	92,5	12	7,5		
Sensibilidade=	10,8%	Especificidade=	100,0%	Rodds=	Não calculado	

Foi encontrada associação significativa entre onicomicose e a cor laranja ($p = 0,019$; teste exato de Fisher). Sempre que esta cor foi visualizada estava associada à onicomicose (especificidade 100%).

Figura 20: Cor laranja associada à padrão homogêneo em onicomicose. À direita lesão de padrão homogêneo no canto lateral da unha. À esquerda padrão homogêneo de fundo em toda a placa ungueal de cor acastanhada-alaranjada.

Tabela 16: Incidência de onicomicose em relação à cor marrom.

Resultado do exame	Marrom				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	88	79,3	23	20,7	111	69,4
Negativo	45	91,8	4	8,2	49	30,6
Total	133	83,1	27	16,9		
Sensibilidade=	20,7%	Especificidade=	91,8%	Rodds=	2,94	

Não foi encontrada associação significativa entre onicomicose e a cor marrom ($p = 0,066$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose para os pacientes com cor marrom foi 2,94 vezes maior comparado aos pacientes sem cor marrom à dermatoscopia (fig. 21).

Figura 21: Cor marrom associada a padrão homogêneo em caso de onicomicose.

Tabela 17: Incidência de onicomicose em relação à cor verde.

Resultado do exame	Verde				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	106	95,5	5	4,5	111	69,4
Negativo	49	100,0	0	0,0	49	30,6
Total	155	96,9	5	3,1		
Sensibilidade=	4,5%	Especificidade=	100,0%	Rodds=	Não calculado	

Não foi encontrada associação significativa entre onicomicose e cor verde ($p = 0,324$; teste exato de Fisher – fig. 22)).

Figura 22: Cor verde e roxa de padrão homogêneo em caso de exame negativo.**Tabela 16:** Incidência de onicomicose em relação à cor cinza/preta

Resultado do exame	Cinza / Preto				Total	
	Não		Sim			
	n	%	n	%	n	%
Positivo	91	82,0	20	18,0	111	69,4
Negativo	43	87,8	6	12,2	49	30,6
Total	134	83,8	26	16,3		
Sensibilidade=	18,0%	Especificidade=	87,8%	Rodds=	1,58	

Não foi encontrada associação significativa entre onicomicose e cor cinza/preta ($p = 0,487$; teste exato de Fisher). A chance de possuir onicomicose foi 1,58 vezes maior comparado aos pacientes sem a cor cinza/preta (fig. 23)

Figura 23: Cor cinza/preta com padrão homogêneo em caso de onicomicose.

Na tabela 18 resumimos os padrões e cores referentes à onicomicose subungueal distal-lateral:

Tabela 18: Resumo

Característica	Sensibilidade	Especificidade	Razão de Odds	p-valor
Borda recortada	80,2%	65,3%	7,61	0,000
Borda Linear	12,6%	42,9%	0,11	0,000
Sem borda	8,1%	87,8%	0,63	0,395
Estrias irregulares	81,1%	65,3%	8,07	0,000
Estrias finas/regulares	9,9%	59,2%	0,16	0,000
Homogêneo	68,5%	46,9%	1,92	0,075
Nuvem	41,4%	69,4%	1,60	0,220
Pontos e glóbulos	11,7%	89,8%	1,17	0,999
Outros	1,8%	95,9%	0,43	0,587
Amarelo	63,1%	71,4%	4,27	0,000
Laranja	10,8%	100,0%	NC	0,019
Branco	93,7%	18,4%	3,34	0,041
Marrom	20,7%	91,8%	2,94	0,066
Verde	4,5%	100,0%	NC	0,324
Preto/Cinza	18,0%	87,8%	1,58	0,487
Roxo	6,3%	95,9%	1,58	0,723

NC: Não calculado; *significativo ao nível de 5% (negrito)

5.3 Análise conjunta das relações entre os padrões encontrados e o resultado do exame micológico

Na tabela 19 os dados referentes à regressão logística *stepwise forward*.

Tabela 19: Regressão logística da casuística de onicomicose subungueal distal-lateral.

	Chi-quadrado		Chi-quadrado	
	(Wald)	Pr > Wald	(LR)	Pr > LR
Borda Linear	15,004	0,000	15,79	< 0,0001
Estrias				
irregulares	6,712	0,010	6,60	0,010
Amarelo	6,843	0,009	7,14	0,008

5.4 Onicomicose superficial branca

Em 14 casos confirmados de onicomicose superficial branca em 12 encontramos um padrão homogêneo esbranquiçado de aspecto “enuveado”. Em um caso notamos uma variação do padrão apresentando aspecto estriado/pontilhado esbranquiçado, ao exame clínico a unha tinha superfície rugosa com depressões cupuliformes esbranquiçadas. (fig 24)

Figura 24: Onicomicose superficial branca. À direita unha com superfície rugosa com depressões cupuliformes esbranquiçadas

5.5 Onicomicose subungueal proximal

Apenas um paciente apresentou esta forma clínica. Encontramos um padrão predominantemente homogêneo branco associado à estrias irregulares grosseiras. A borda mais distal da lesão não mostrou um padrão recortado bem definido como mostra a fig. 25.

Figura 25: Onicomicose subungueal proximal.

5.6 Onicomicose distrófica total

Encontramos nas unhas completamente afetadas pela infecção fúngica padrões que sugerem a forma clínica que inicialmente lhe deu origem. Notamos que os padrões de onicomicose subungueal distal-lateral apareceram em 8 das 19 unhas avaliadas com onicomicose distrófica total, sendo que nos demais observamos que a unha torna-se friável dificultando distinguir padrões específicos ao exame dermatoscópico. Geralmente mostram coloração homogênea amarela, ou amarelo acastanhada de fundo com áreas de estrias longitudinais e pequenos borrões distribuídos irregularmente (fig. 26).

Figura 26: Onicomicose distrófica total.

6 Discussão

A onicomicose é considerada a doença ungueal mais frequente em adultos, causando 18-40% das todas as distrofias ungueais⁵⁰. Nos Estados Unidos estima-se que o tratamento da onicomicose onere o sistema de saúde em 43 milhões de dólares anuais¹⁰².

Os sinais da infecção fúngica na unha podem ser idênticos aos causados por outras doenças⁷⁸, podendo se sobrepor e coexistir com uma doença primária da unha dificultando seu diagnóstico clínico⁵. São exemplos destas doenças: a onicólise e a onicodistrofia por trauma (devido á calçados inadequados e defeitos ortopédico ^{50,51}; doenças inflamatórias (psoríase e líquen plano ungueal)^{103–105} e raramente os tumores como o onicomatricoma e mesmo lesões melanocíticas malignas^{106–108}.

Deste modo a maioria dos autores defende a realização obrigatória de exame complementar que demonstre o agente etiológico para confirmar o diagnóstico. Advoga-se o exame micológico como de escolha por de baixa complexidade, rápido e de baixo custo⁵⁷, porém apresenta até 30% de falsos negativos⁷⁸. Para melhorar sua sensibilidade são propostas padronização na técnica de coleta, preparo e análise da amostra ⁵⁸, coletas sequenciais¹⁰⁹, abrasão da placa para coleta¹¹⁰, microscopia de fluorescência e colorações para evidenciar melhor as estruturas fúngicas¹¹¹. Alguns autores sugerem que o exame histopatológico com coloração pelo PAS deva ser utilizado em casos de dúvida diagnóstica pois apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico¹¹² e é capaz de mostrar a relação do patógeno com a invasão da unha.⁵²

Apesar das discussões sobre exames complementares Amichai et al⁵⁵ demonstraram que um dermatologista experiente é capaz de diagnosticar clinicamente onicomicose em 99% dos casos frente ao uso de PCR como padrão ouro. Discute então que haveria racionalidade para iniciar um tratamento antifúngico mesmo na presença de um exame micológico negativo. Não há referência neste trabalho de quais as características individualmente ou em conjunto que levam a ter tal certeza diagnóstica, o que nos permite concluir que

apenas um dermatologista experiente pode chegar a ter essa acurácia diagnóstica.

Em 2004 Fletcher⁷⁸ através de questionários aplicados em 209 pacientes com doença ungueal procuraram demonstrar a utilidade de dados clínicos para o diagnóstico de onicomicose junto ao exame micológico. Foram estatisticamente significativos e preditores do diagnóstico de onicomicose apenas alteração de coloração da unha e áreas brancas friáveis na superfície da placa (onicomicose superficial branca ou distrófica total). Outros dados de anamnese também estatisticamente significativos foram idade, história prévia ou exame atual apresentando unha dos pés na região das solas. Discute que sinais classicamente descritos como associados à onicomicose como espessamento ungueal, hiperqueratose subungueal e onicolise surpreendentemente não foram estatisticamente significativos para discriminar onicomicose. Isso nos leva a acreditar que do ponto de vista de exame clínico a olho nu não há boa concordância da presença ou de sinais clínicos característicos de onicomicose, e o diagnóstico deve-se a outros fatores do contexto não medidos neste trabalho.

Em 2013 Piraccini et al¹², em um trabalho retrospectivo com 50 pacientes relata a utilidade da dermatoscopia a situação clínica do diagnóstico diferencial entre onicolise traumática e onicomicose subungueal distal. Na condição de *expert* em unhas revisou fotografias clínicas e classificou aqueles em que poderia dar o diagnóstico clínico de onicomicose e aqueles onde não era possível distinguir entre as duas causas sem um exame micológico. Concordamos com a autora que dependendo da localização e extensão da lesão pode ser difícil e até impossível mesmo para um dermatologista experiente, distinguir a onicolise devido à onicomicose subungueal distal inicial de uma lesão traumática devido à uso de calçados inadequados ou defeitos ortopédicos. Deste modo Piraccini et al propuseram então a utilidade da onicoscopia para esta situação diagnóstica demonstrando que a lesão fúngica apresenta um padrão dermatoscópico de “borda recortada com estrias e pontas” e/ou “padrão de estrias longitudinais” distinto dos casos causados por trauma local onde a borda da lesão era linear em 100% da sua casuística não havendo estrias e padrão de pontas (tabela 1). Propôs assim que o exame dermatoscópico melhoraria

a acurácia do seu exame clínico, ajudando na definição diagnóstica diferencial que na prática era decidido pelo exame micológico.

De forma prospectiva e à luz da estatística reavaliámos os padrões sugeridos por Piraccini et al. Para onicomicose subungueal distal-lateral, comparando sua sensibilidade e especificidade frente ao exame micológico (tabela 20).

Tabela 20: Comparação de sensibilidade (S) e especificidade (E) com os padrões descritos por Piraccini et al.

Característica	Presente estudo	Piraccini et al
Borda recortada	S: 80,2% E: 65,3%	S: 100% E: 100%
Borda Linear	S: 12,6% E: 42,9%	0*
Estrias irregulares	S: 81,1% E: 65,3%	S: 86,5,% E: 100%
Estrias finas E/OU regulares	S: 9,9% E: 59,2%	-
Amarelo	S: 63,1% E: 71,4%	-
Laranja	S: 10,8% E: 100%	-
Branco	S: 93,7% E: 18,4%	

* nenhum caso de onicomicose apresentou borda linear no estudo.

Entendemos que há uma correlação lógica destes padrões dermatoscópicos com a história natural da invasão fúngica na placa ungueal, assim como sugerido no trabalho de Piraccini et al¹². A onicomicose iniciaria proveniente de focos de infecção crônica de fungos queratinofílicos (principalmente os dermatófitos) na pele dos pés, em especial da porção das solas³⁷, e deste ponto haveria progressão para a pele periungueal e só então para a unha pela sua porção ventral após o fungo ter invadido o leito ungueal. A presença do fungo no leito ungueal suscita uma resposta dos queratinócitos que ao descamar mais rapidamente levam ao descolamento da placa formando a onicólise inicial. A partir deste ponto a progressão do fungo pode continuar seguindo a microanatomia do leito ungueal produzindo o padrão em estrias longitudinais e com sua progressão a fusão das estrias leva a formar um padrão homogêneo.

Nosso estudo corrobora então a explicação do padrão de “borda recortada” com sua alta sensibilidade e especificidade sugerido por Piraccini onde a invasão inicial da placa pelo fungo segue a microanatomia do leito ungueal, que por ser ondulado formando vales e cristas paralelas como um telhado, dá origem a uma base homogênea (área livre da unha após a banda onicolemal no hiponíquio) com estrias a frente – observando-se então a imagem característica da borda recortada. Esse padrão pode progredir só como estrias individuais paralelas (ou mesmo estria única) que ao apresentarem aumento do de sua largura na base passam a apresentar uma imagem em “ponta” de lança (*spikes*) e por isso a nomenclatura de borda recortada com pontas (*jagged edge with spikes*). (21)

Encontramos frequentemente o padrões de “estrias longitudinais”, chegado a 90% dos casos de onicomiose em nossa casuística. Notamos que o padrão de estrias pode ser subdividido em “padrão de estrias longitudinais irregulares”, cuja característica é apresentar linhas longitudinais formando pontas, com largura e comprimentos variáveis; e outro que chamamos de “padrão de estrias longitudinais finas e/ou regulares” cuja característica é justamente a regularidade em espessura e comprimento resultado provavelmente de uma “impressão” da anatomia leito ungueal na placa sobrejacente. O padrão de estrias irregulares teve sensibilidade de 81% e especificidade de 65% para onicomiose. Portanto, com relação padrão de estrias irregulares concordamos com os 86,5% de sensibilidade relatado por Piraccini et al¹² com seu padrão de “estrias longitudinais”, porém a especificidade 100% por ela relatada difere da encontrada neste estudo. Ao subdividirmos o padrão de estrias também em “estrias finas e regulares” encontramos a chance de onicomiose foi 6,27 vezes menor do que nos pacientes sem o padrão, sendo estatisticamente significativo (Sensibilidade: 9,9% / Especificidade: 59,2%). Isto nos leva a acreditar que essa subdivisão do padrão de estrias longitudinais pode colaborar na diferenciação entre onicomiose e onicolise traumáticas dos pacientes que já possuem estriações ungueais prévias como alteração.

A partir do padrão de estrias entendemos que a infecção no leito e na placa progride em sentido proximal e em extensão lateral fundindo as estrias paralelas num mesmo “padrão homogêneo”. Deste modo a infecção pode

progredir como uma “onda” e assim mostra-se como um borrão único de padrão homogêneo também chamado de padrão “homogêneo de fundo” por Piraccini et al¹², que é atribuído à presença de *debris* e bactérias na região subungueal.¹¹³

O “padrão homogêneo” padrão teve sensibilidade de 80,2% e especificidade 65,3% porém não teve significância estatística no estudo. Nos casos de onicólise traumática observa-se um padrão homogêneo que precede a borda linear, o que pode explicar o motivo de não estar estatisticamente relacionado com onicomicose.¹¹⁴. Acreditamos que em fases mais tardias onde a onicomicose passa a ocupar a maior parte da placa ungueal é possível notar que este padrão homogêneo de fundo apareça ocupando a maior parte da área lesada, e o acesso à a lesão proximal fica prejudicado para coleta de exames. Além disto notamos estrias “incompletas ou borradas” no seu interior que poderiam sugerir infecção passada. Mas, frequentemente na região mais proximal da lesão mantém-se o aspecto de estrias e pontas, com o padrão de “borda recortada” com “pontas” que sugere o diagnóstico. Em casos onde a totalidade da unha é afetada e não há mais borda para ser avaliada o padrão encontrado são áreas homogêneas “em borrões” e estrias incompletas ou borradas no seu interior de variadas tonalidades, podendo corresponder a contaminação do espaço por fungos não relacionados e bactérias.

Consideramos também no caso de padrão homogêneo infecções mais tardias é possível que o fungo passe a se comportar como nas lesões corporais progredindo em padrões centrífugos de crescimento, traduzindo-se em um padrão homogêneo na placa ungueal, muitas vezes de coloração branco-amarelada ou somente branca enuviada observado em nossa casuística e nomeado de “padrão em nuvem”, que não atingiu significância estatística neste estudo. Apesar de não ter sido associada à onicomicose o padrão em nuvem ocorre em área de mais difícil coleta, por não estar associada a onicólise usada com porta de entrada pelo micologista para coleta, necessitando frequentemente de abrasão sobre a lesão branca para coleta do exame micológico. Fazemos a hipótese de que a cor branca do padrão em nuvem corresponderia então a invasão da lâmina ventral pelo fungo a partir do leito ungueal progredindo em direção superior e estabelecendo-se e progredindo centrifugamente entre lâminas intermediária e dorsal.

Com relação ao padrão de “borda linear” nossa casuística encontrou sensibilidade 12,6% e especificidade de 42,9% para onicomicose sendo que na presença deste padrão a chance de possuir onicomicose é 9,24 menor. Este padrão foi observado em 28/49 dos pacientes com exames negativos (57%), diferindo dos achados de Piraccini onde relata este padrão em 100% dos casos de onicólise traumática e nunca presente nos casos de onicomicose, sendo que em nossa casuística o exame foi positivo para onicomicose em 14 casos de borda linear (12%). Propomos duas hipóteses para explicar essa diferença: o padrão linear surge a partir de uma onicomicose inicial e pela limpeza local com uma espátula ou palito o paciente modifica o padrão inicial. Ou uma onicólise traumática por defeito ortopédico inicial serve como porta de entrada para uma infecção fúngica secundária⁵¹. No caso de trauma causado da limpeza da descamação subungueal pelo paciente usando uma espátula ou palito o movimento em “para-brisa” de um instrumento de ponta romba sob o leito deixa a impressão de borda linear “camuflando” a infecção fúngica do ponto de vista clínico-dermatoscópico, mas pode ser demonstrada pelo exame micológico. Em nossa casuística observamos nestes casos de borda linear com micológico positivo que o padrão homogêneo da base pode mostrar estriações longitudinais que podem ir além da área onde o paciente consegue introduzir o instrumento de ponta romba, criando também um aspecto similar ao de “borda recortada” mais discreto, que podem passar despercebidos se utilizados aumentos menores na dermatoscopia.

Com relação á cores apenas Piraccini et. testaram a acurácia diagnóstica para onicomicose, porém não conseguiram demonstrar nenhuma relação estatística significativa. Junto à lesão fúngica original, bactérias e outros fungos contaminantes podem colonizar o espaço deixado pela penetração do fungo causador da lesão, levando assim ao aparecimento de diferentes cores ao exame. Reação inflamatória, descamação do leito e espessamento da placa ungueal e trauma com hemorragia também podem contribuir para visualização tonalidades diferentes destes pigmentos.

Branco, amarelo, alaranjado, marrom e cinza-enegrecido podem ser causadas tanto por bactérias como por fungos demáceos (ex: *Neoscytalidium*

*dimidiatum*¹¹⁵. A cromoníquia de coloração esverdeada é causada por *Pseudomonas sp.*¹¹⁶ Áreas esbranquiçadas brancas na placa ungueal são chamadas clinicamente de leuconíquia, em geral devido à presença de células paraqueratósicas na placa ungueal. Podem ser encontradas em lesões que levam a alterações temporárias na matriz como manicure inadequado, psoríase, eczemas, ou mesmo trauma direto (frequentemente junto a hemorragia subungueal). Em onicomícoses a cor branca é classicamente associada às formas de onicomícoses e onicomícoses subungueal proximal e onicomícoses superficial branca⁸. Neste trabalho também observamos associação significativa entre a cor branca e onicomícoses subungueal distal, sendo encontrada associada ao padrão de estrias longitudinais (regulares ou irregulares) e também com áreas homogêneas brancas apresentando alta sensibilidade (93%) porém baixa especificidade (18%). Denominamos padrão em nuvem somente as áreas de padrão homogêneo brancas não associadas a áreas onicolíticas, nas quais se observa coloração branco-amarelada pela presença de ar entre a placa que progride em e o leito.

A cor amarela foi vista em 63% dos casos, porém com melhor especificidade correlação frequentemente e também rodeia estes pontos corresponderiam a áreas com placa mais espessada associada a produtos inflamatórios e hiperqueratose subungueal.

A presença estrias amarelas com unha espessada são relacionadas a presença dos chamados dermatofitomas¹¹⁷. O aspecto histopatológico de grande quantidade de hifas compactadas em área tubular de unha deram origem ao termo. Em nosso estudo encontramos áreas de coloração amarelo-alaranjada em 6 pacientes, associada onicomícoses em 100% dos casos no estudo, e atribuímos estes casos à presença de um dermatofitoma.

A coloração acastanhada pode advir de bactérias produtoras de pigmento, ativação de melanócitos da matriz ungueal pela reação inflamatória e raramente a fungos produtores de melanina, a verdadeira melanoníquia fúngica. Ressaltamos que os fungos causadores das onicomícoses são sobretudo hialinos (os dermatófitos como *T. rubrum*), sendo os demáceos produtores de pigmento melânico raros causadores de onicomícoses¹¹⁸. Em nossa casuística encontramos apenas 2 casos de verdadeira melanoníquia fúngica, onde há

apenas cor marrom de padrão homogêneo. Na maioria dos casos onde a cor marrom esteve presente, esteve junto com outras cores e padrões dermatoscópicos mais sugestivos de onicomiose.

Na análise multivariada os padrões de “borda linear”, “estrias irregulares” e cor “amarela” permaneceram significativos na predição do resultado do exame micológico positivo ou negativo. As algumas variáveis que foram significativas individualmente, como “borda recortada”, “estrias regulares” e cor “laranja” não estão presentes neste modelo. Isto ocorre pelo fato que estas variáveis podem ter sido altamente correlacionadas com outras variáveis já presentes no modelo e, portanto, não contribuem para a predição do exame micológico na presença das demais variáveis. Como acabamos de relatar, em nosso entendimento a evolução da infecção da unha inicia com uma onicolise associada ao padrão dermatoscópico em “estrias” que ao progredir em sentido proximal e lateral forma um padrão homogêneo na base (fusão das estrias ou onda) com pontas à frente. Nos parece então que o aspecto de “borda recortada” pressupõe a presença de ambos os padrões em estrias e homogêneo e possivelmente o processo *stepwise forward* não incluía esse padrão que individualmente se associa com onicomiose, mas em análise conjunta não adiciona sensibilidade e especificidade ao modelo.

Em nosso estudo procuramos ampliar o uso da dermatoscopia da unha para observar os demais padrões encontrados em outras formas clínicas de onicomiose. No caso de onicomiose superficial branca observamos padrão homogêneo branco, ou com aspecto de ranhuras superficiais, devido ao crescimento de concreções na superfície da unha. Na onicomiose subungueal proximal observamos mais frequentemente um padrão homogêneo que seguiu formato semilunar da lúnula, formando um esboço de estrias principalmente quando chegou próximo ao leito, mostrando que indiretamente a anatomia da superfície do epitélio local da matriz (sem ondulações) e do leito ungueal (com ondulações). No caso de onicomiose distrófica total, que advém da evolução de qualquer forma clínica, observamos que o padrão de estrias irregulares e o padrão homogêneo lembrando o padrão de onicomiose subungueal distal lateral foram os mais frequentemente encontrados, já que essa forma clínica é responsável por mais 90% dos casos de onicomiose. O espessamento e áreas

friáveis da superfície da placa ungueal por vezes dificultam a visualização dos padrões que estão localizados em áreas mais próximas do leito ungueal.

A dermatoscopia, assim como o exame clínico, constitui um método que fornece informações da situação global da infecção e não apenas de uma amostra como nos exames complementares. Desta maneira nos parece especialmente útil nos casos onde o exame clínico é muito sugestivo e o exame complementar é negativo ou difícil de ser realizado ou nos casos de infecção muito inicial onde os sinais são sutis a olho nu. Nestas situações a onicoscopia pode revelar o "caminho da infecção" através dos padrões descritos como o de estrias longitudinais irregulares, o padrão de borda recortada. Demonstramos ainda que pode auxiliar na coleta do exame micológico indicado a melhor localização para coleta de amostras de qualidade e assim encontrar o verdadeiro agente patogênico.

A dermatoscopia da placa ungueal é um método não-invasivo, de fácil realização e prontamente disponível para a grande maioria dos dermatologistas, necessitando de pouco treinamento. Acreditamos que será possível consolidar seu uso com estudos futuros onde se utilizem simultaneamente mais de um método diagnóstico complementar de alta sensibilidade e especificidade como padrão ouro – para evitar falsos negativos e falsos positivos.

Reiteramos com este trabalho que há boa correlação do exame micológico e a história natural da infecção fúngica na unha e por isso consideramos a dermatoscopia método promissor para o diagnóstico da onicomíose.

7 Conclusão

Descrevemos os padrões encontrados das diferentes formas clínicas de onicomicose em 202 unhas de 109 pacientes:

Na onicomicose superficial branca encontramos os padrões homogêneo branco envuado e padrão estriado/pontilhado branco.

Na onicomicose subungueal proximal encontramos padrão homogêneo branco associado à estrias irregulares grossas.

Na onicomicose distrófica total observamos padrões sugestivos da forma clínica subungueal distal-lateral, observando-se padrão homogêneo de fundo amarelo ou acastanhado com estrias longitudinais irregulares e borrões branco-amarelados irregularmente distribuídos.

E por fim na onicomicose da onicomicose subungueal distal-lateral os padrões dermatoscópicos estatisticamente significativos ($p < 0,05$) e sua respectiva sensibilidade / especificidade foram: borda recortada (80,2%/65,3%), borda linear (12,6%/42,9%), estrias longitudinais irregulares (81,1%/65,3%), estrias longitudinais finas e/ou regulares (9,9%/59,2%). Com relação às cores foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$): branco (93,7%/18,4%), amarelo (63,1%/71,4%) e laranja (10,8%/100,0%). Não foram significativos ($p > 0,05$) os padrões: sem borda, homogêneo, em nuvem, pontos e glóbulos, e invertido, assim como as cores marrom, preto/cinza, verde e roxo.

Anexo A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO. / /

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses”**

PESQUISADOR: Diego Leonardo Bet

CARGO/FUNÇÃO: Médico Dermatologista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 137.326

UNIDADE DO HCFMUSP: Dermatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Julho de 2012 a Junho 2013

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DO TRABALHO: “**Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses**”.

Pesquisador responsável: Diego Leonardo Bet.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa:

1. Facilitar o diagnóstico das doenças das unhas determinando os padrões de cores e formas das lesões causadas por fungos vistas com aparelho de microscopia manual (dermatoscópio);
2. Dar a conhecer a outros médicos os resultados deste estudo através da publicação em revista médica

As doenças causadas por fungos nas unhas são chamadas de onicomicoses no meio médico e são muito frequentes na população. O diagnóstico dessas doenças das unhas nem sempre é fácil somente utilizando-se o simples exame a olho nu, pois as lesões das unhas causadas por fungos são de aparência indistinguível daquelas causadas por trauma na unha (sapato apertado, atividades esportivas etc.)

Estas doenças também são conhecidas por terem tratamento mais prolongado, de custo financeiro elevado, com medicações com efeitos colaterais que podem afetar a função do fígado, sendo portanto fundamental a demonstração do fungo na lesão da unha para receitar o tratamento mais adequado.

Sendo assim seguindo a recomendação de vários especialistas em doenças das unhas, o exame para detectar a presença de fungos nas unhas já é realizado de rotina no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal para todos os pacientes com queixas de alterações nas unhas que possam ser causadas por fungos.

Neste exame é realizada uma raspagem das lesões das unhas com uma espátula, com pouco ou nenhum desconforto ou dor para os pacientes, e o material coletado da raspagem é então colocado parte em uma lâmina de vidro para exame microscópico direto imediato, e outra parte colocado em uma estufa para cultura. Na cultura será observado se há crescimento de colônias de fungos e então examinada para identificar sua espécie. Confirmada a presença de fungos em um destes exames, pode-se então utilizar os medicamentos antifúngicos mais indicados para cada caso.

Atualmente tem-se proposto que o exame com um microscópio manual pode facilitar o diagnóstico comparado ao olho nu tanto para as lesões de unha causadas por trauma quanto por fungos. Esse microscópio é chamado de *dermatoscópio* e o exame *dermatoscopia* que ao aumentar 10 a 40 vezes o tamanho da lesão da unha possibilitam o reconhecimento de padrões de cores e formas que não são vistas a olho nu. No caso de de identificado o padrão de lesão por trauma evitaria o processo de exames diagnósticos em busca de fungos. No caso de identificado o padrão de forma e cores causado pelos fungos isso facilitaria a indicação e a coleta de material adequadas para a identificação do fungo envolvido.

Como parte do estudo, será realizada uma entrevista como parte de sua consulta médica que será registrada em uma folha informações referentes ao sexo, idade, cor, evolução da doença, estado atual da doença e medicações em uso. Será também realizado o exame com o microscópio de mão (dermatoscopia) da unha afetada e serão

registradas fotos somente das regiões com unhas doentes para análise em computador, não sendo possível a identificação da pessoa por esta foto. Esta folha de informações e as fotos serão guardados pelos pesquisadores e a identidade dos pacientes não será divulgada

Somente ao final da pesquisa poderemos concluir se há benefício ao participante pois este exame com o microscópio poderia ser usado como controle de cura da infecção fúngica da unha ao notarmos a melhora do padrão da lesão encontrada ao início do estudo.

E qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Diego Leonardo Bet que pode ser encontrado no endereço Rua Castro Alves, 60, Setor de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal – Rua Telefones: (11) 3241-3665 e (11) 3397-8105 (telefones fixos); pelos e-mail: dermatologiahspm@gmail.com

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses**. Eu discuti com o Dr. Diego Leonardo Bet sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Anexo B

Padrões de dermatoscopia da placa ungueal nas onicomicoses

Protocolo Nº: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____ Prontuário: _____

Telefones para contato: _____

Sexo: ☐ () Masc. ☐ () Fem Idade: _____ anos. Cor: ☐ () branca ☐ () negra ☐ () parda ☐ () amarela

Profissão: _____

Pratica regularmente algum Esporte? ☐ () Sim ☐ () Não. Qual? _____

A queixa principal foi onicomiose? ☐ () Sim ☐ () Não

QD: _____

I. EXAME DERMATOLÓGICO:

a) ONICOMICOSE: ☐ () mãos ☐ () pés

A1) Marque todas as unhas acometidas

A2) Com um X a unha mais afetada das mãos e dos pés:

Mãos	Pés

<p>b) Classificação clínica:</p> <p>☐ () Disto-lateral ☐ () Superficial Branca</p> <p>☐ () Proximal ☐ () Distrófica Total</p> <p>Riscar área da unha mais afetada das mãos</p>	<p>b) Classificação clínica:</p> <p>☐ () Disto-lateral ☐ () Superficial Branca</p> <p>☐ () Proximal ☐ () Distrófica Total</p> <p>Riscar área da unha mais afetada dos pés</p>

II. EXAME DERMATOSCÓPICO:

a) Padrão geral:

☐ () Linear edge ☐ () Estrias

☐ () Spikes ☐ () Pontos

☐ () Outros

b) Cores presentes:

☐ () Amarelo ☐ () Laranja ☐ () Branca

☐ () Vermelho ☐ () Marrom ☐ () Preto / Cinza

III. EXAME MICOLÓGICO:**a) Exame micológico direto (MD):**

() **positiva. Quais as unhas?** _____ ☐ () **negativa**
 1 () Hifas hialina septadas 2 () Leveduras 3 () Hifas septadas irregulares
 4 () Outro: _____

b) Cultura em Mycosel e Ágar Sabouraud:

() **positiva. Quais as unhas?** _____ ☐ () **negativa**
 1 () Tricophyton rubrum 2 () Tricophyton mentagrophytes 3 () Levedura
 4 () Fungo filamentoso não-dermatófito Qual? _____
 5 ()
 Outro _____

IV. DOENÇAS ASSOCIADAS E FATORES DE RISCO: (Não=0 / Sim=1)

- () Diabetes melitus
 () Hipertensão arterial
 () Doenças da tireóide
 1 () Hipertiroidismo 2 () Hipotiroidismo
 () HIV / AIDS
 () Queratodermia palmo-plantar
 () Onicodistrofia traumática
 () Dermatofitose mãos/ pés associada
 1 () plantar 2 () palmar 3 () interdigital
 () Candidíase mãos/ pés associada
 1 () plantar 2 () palmar 3 () interdigital
 () Membro na família com problema nas unhas?
 Quem? _____

V. MEDICAÇÕES EM USO:

Anexo C

Orientações de preparo para exame micológico

No período de 15 dias que antecede a coleta não realizar: manicure ou pedicure; retirar e não utilizar esmalte ou base; não limpar sob as unhas com palito ou espátula; apenas realizar higiene habitual.

8 Referências

1. Elewski BE, Rich P, Tosti A, Pariser DM, Scher R, Daniel RC, et al. Onychomycosis: an overview. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 Jul 1;12(7):s96–103.
2. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada--a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol*. 1997 Oct;36(10):783–7.
3. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Macdonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Aug;43(2 Pt 1):244–8.
4. Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A, editors. *Onychomycosis: The Current Approach to Diagnosis and Therapy*. 2 edition. Abingdon England; Boca Raton, FL: CRC Press; 2006. 162 p.
5. Allevato MAJ. Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2010 Mar 4;28(2):164–77.
6. Richert B, Cappelletti ML, André J. [Differential diagnosis of onychomycosis]. *Rev Médicale Brux*. 2011 Sep;32(4):219–23.
7. Baran R, Hay R, Perrin C. Superficial white onychomycosis revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2004 Setembro;18(5):569–71.
8. Baran R, Faergemann J, Hay RJ. Superficial white onychomycosis--a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):879–82.
9. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):193–7.
10. Jeelani S, Ahmed QM, Lanker AM, Hassan I, Jeelani N, Fazili T. Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS): gold standard in diagnosis of Onychomycosis. *Mycoses*. 2014 Oct 27;
11. Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R, Fischer C, Haas CJ, Starz H, et al. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis - comparison of six diagnostic methods. *Mycoses*. 2013 Jan;56(1):47–55.
12. Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G. Nail digital dermoscopy (onychoscopia) in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Apr;27(4):509–13.

13. Nakamura RC, Costa MC. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. *Int J Dermatol*. 2012 Apr;51(4):483–5.
14. De Crignis G, Valgas N, Rezende P, Leverone A, Nakamura R. Dermatoscopy of onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2013 Jun 20;
15. André J, Sass U, Richert B, Theunis A. Nail pathology. *Clin Dermatol*. 2013 Oct;31(5):526–39.
16. Fleckman P, Allan C. Surgical anatomy of the nail unit. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2001 Mar;27(3):257–60.
17. Sato T, Tanaka M. The reason for red streaks on dermoscopy in the distal part of a subungual hemorrhage. *Dermatol Pract Concept*. 2014 Apr;4(2):83–5.
18. Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol*. 1994 Apr;130 Suppl 43:15.
19. Katsambas A, Abeck D, Haneke E, van de Kerkhof P, Burzykowski T, Molenberghs G, et al. The effects of foot disease on quality of life: results of the Achilles Project. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Mar;19(2):191–5.
20. Chacon A, Franca K, Fernandez A, Nouri K. Psychosocial impact of onychomycosis: a review. *Int J Dermatol*. 2013 Nov;52(11):1300–7.
21. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011 Feb;101(1):49–54.
22. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol*. 1998 Oct;139(4):665–71.
23. Jimenez-Gonzalez C, Mata-Marin JA, Arroyo-Anduiza CI, Ascencio-Montiel I de J, Fuentes-Allen JL, Gaytan-Martinez J. Prevalence and etiology of onychomycosis in the HIV-infected Mexican population. *Eur J Dermatol EJD*. 2013 Jun 1;23(3):378–81.
24. Sabadin CS, Benvegnú SA, da Fontoura MMC, Saggin LMF, Tomimori J, Fischman O. Onychomycosis and tinea pedis in athletes from the State of Rio Grande Do Sul (Brazil): a cross-sectional study. *Mycopathologia*. 2011 Mar;171(3):183–9.
25. Nascimento M do DSB, Leitão VMS, Neto Silva MAC da, Maciel LB, Filho Muniz WE, Viana GM de C, et al. Eco-epidemiologic study of emerging fungi related to the work of babaçu coconut breakers in the State of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014 Feb;47(1):74–8.

26. Leite DP, Amadio JVR de S, Simões S de AA, de Araújo SM, da Silva NMR, Anzai MC, et al. Dermatophytosis in military in the central-west region of Brazil: literature review. *Mycopathologia*. 2014 Feb;177(1-2):65–74.
27. Brilhante RSN, Cordeiro RA, Medrano DJA, Rocha MFG, Monteiro AJ, Cavalcante CSP, et al. Onychomycosis in Ceará (Northeast Brazil): epidemiological and laboratory aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(2):131–5.
28. Martins EA, Guerrer LV, Cunha KC, Soares M, Almeida MTG de. Onicomomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2007 [cited 2015 Jan 26];40(5). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n5/a22v40n5.pdf>
29. De Araújo AJG, Bastos OMP, Souza MAJ, de Oliveira JC. Ocorrência de onicomomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil Occurrence of onychomycosis among patients attended in dermatology offices in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Bras Dermatol*. 2003;78(3):299–308.
30. Anais Brasileiros de Dermatologia - Micoses superficiais no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo no período entre 2005 e 2011* [Internet]. [cited 2014 Oct 3]. Available from: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102001/Micoses-superficiais-no-Hospital-do-Servidor-Publico-Municipal-de-Sao-Paulo-no-periodo-entre-2005-e-2011->
31. Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Oliveira LT, Brum LM, Westphalen JB, et al. A ten-year survey of onychomycosis in the central region of the Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1999;41(3):147–9.
32. SCHOELER A, CEMBRANEL L, SGUISSARDI CH, BERNARDI Estef, FUENTEFRIA AM. Prevalência de dermatófitos na rotina de micologia em hospital particular de médio porte na cidade de Chapecó, estado de Santa Catarina, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica E Apl*. 2010;31(1):103–6.
33. Martelozo IC, Ghilhermetti E, Svidzinski TIE. Ocorrência de onicomomicose em Maringá, Estado do Paraná, Brasil. *Acta Sci Health Sci* [Internet]. 2005 [cited 2015 Jan 26];27(2). Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=485535&indexSearch=ID>
34. Di Chiacchio N, Suarez MV, Madeira CL, Loureiro WR. An observational and descriptive study of the epidemiology of and therapeutic approach to onychomycosis in dermatology offices in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2013 Feb;88 Suppl 1:3–11.

35. Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Sep;19(s1):8–12.
36. Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bielely H, et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Feb;34(2 Pt 1):302–4.
37. Zaias N, Rebell G. Chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Sep;35(3 Pt 2):S17–20.
38. Cursi ÍB, Silva RT, Succi IB, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. Onychomycosis due to *Neoscytalidium* treated with oral terbinafine, ciclopirox nail lacquer and nail abrasion: a pilot study of 25 patients. *Mycopathologia*. 2013 Feb;175(1-2):75–82.
39. 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 Mar;66(3):494–502.
40. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):937–58.
41. Bourgeois GP, Cafardi JA, Sellheyer K, Andea AA. Disseminated *Fusarium* infection originating from paronychia in a neutropenic patient: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2010 Apr;85(4):191–4.
42. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Apr 8;
43. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH, Trau H, Amichai B. New criteria for the laboratory diagnosis of nondermatophyte moulds in onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):37–9.
44. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1219–27.
45. Souza LWF, Souza SVT, Botelho AC de C. Endonyx toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*. 2013 Dec;88(6):1019–21.
46. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149(s65):1–4.

47. Choudhary SV, Koley S, Mallick S, Bose S, Basak S. Proximal subungual onychomycosis caused by *Aspergillus flavus* in a HIV-positive patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Aug;75(4):410–2.
48. Mallo-García S, Coto-Segura P, Santos-Juanes-Jiménez J. [Proximal white subungual onychomycosis due to fusarium species]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008 Nov;99(9):742–3.
49. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA. “Endonyx” onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytes. *Acta Derm Venereol*. 1999 Jan;79(1):52–3.
50. Zaias N, Rebell G, Casal G, Appel J. The asymmetric gait toenail unit sign. *Skinmed*. 2012 Aug;10(4):213–7.
51. Zaias N, Rebell G, Escovar S. Asymmetric gait nail unit syndrome: the most common worldwide toenail abnormality and onychomycosis. *Skinmed*. 2014 Aug;12(4):217–23.
52. Gupta AK, Simpson FC. Diagnosing onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2013 Oct;31(5):540–3.
53. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):620–6.
54. Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2000 Sep;136(9):1112–6.
55. Amichai B, Davidovici B, Trau H, Lyakhovitsky A, Grunwald MH, Shemer A. A rationale for systemic treatment in onychomycosis with negative results on fungal examination. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Oct;36(7):724–7.
56. Yadav S, Saxena AK, Capoor MR, Ramesh V. Comparison of direct microscopic methods using potassium hydroxide, periodic acid Schiff, and calcofluor white with culture in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Apr;79(2):242–3.
57. Tambosis E, Lim C. A comparison of the contrast stains, Chicago blue, chlorazole black, and Parker ink, for the rapid diagnosis of skin and nail infections. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):935–8.
58. Zaias N, Glick B, Rebell G. Diagnosing and treating onychomycosis. *J Fam Pract*. 1996 May;42(5):513–8.
59. Chabasse D, Pihet M. [Mycological diagnosis of onychomycosis.]. *J Mycol Medicale*. 2014 Dec;24(4):269–78.

60. Bonifaz A, Rios-Yuil JM, Arenas R, Araiza J, Fernández R, Mercadillo-Pérez P, et al. Comparison of direct microscopy, culture and calcofluor white for the diagnosis of onychomycosis. *Rev Iberoam Micol.* 2013 Jun;30(2):109–11.
61. Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, Alcalde V, Espinel-Ingroff A, Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep;65(3):669–71.
62. Souza PRM, Vettorato G, Pinto GM, Duquia RP, Amaro TG, Almeida Junior HL de, et al. Concordance between direct microscopy and fungal culture for the diagnostic of feet's onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2012 Feb;87(1):157–9.
63. Barak O, Asarch A, Horn T. PAS is optimal for diagnosing onychomycosis. *J Cutan Pathol.* 2010 Oct;37(10):1038–40.
64. Neto JF, Tchornobay AM. Como o clipping pode auxiliar o dermatologista. *Bras Dermatol.* 2009;84(2):173–6.
65. Haldane DJ, Robart E. A comparison of calcofluor white, potassium hydroxide, and culture for the laboratory diagnosis of superficial fungal infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1990 Aug;13(4):337–9.
66. Pharaon M, Gari-Toussaint M, Khemis A, Zorzi K, Petit L, Martel P, et al. Diagnosis and treatment monitoring of toenail onychomycosis by reflectance confocal microscopy: Prospective cohort study in 58 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr 28;
67. Di Giacomo THB, Santiago AVD, Braga JCT, Blumetti TCMP, Beltrame JA de SL, Canosa JM, et al. Perspectivas no uso da microscopia confocal in vivo na prática do cirurgião dermatológico. *Surg Cosmet Dermatol.* 2011;3(4):338–44.
68. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013 Jun;18(6):061224.
69. Brasch J, Beck-Jendroschek V, Gläser R. Fast and sensitive detection of *Trichophyton rubrum* in superficial tinea and onychomycosis by use of a direct polymerase chain reaction assay. *Mycoses.* 2011 Sep;54(5):e313–7.
70. Luk NM, Hui M, Cheng TS, Tang LS, Ho KM. Evaluation of PCR for the diagnosis of dermatophytes in nail specimens from patients with suspected onychomycosis. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Apr;37(3):230–4.
71. Petinataud D, Berger S, Contet-Audonneau N, Machouart M. Molecular diagnosis of onychomycosis. *J Mycol Medicales.* 2014 Dec;24(4):287–95.

72. Dhib I, Fathallah A, Yaacoub A, Hadj Slama F, Said MB, Zemni R. Multiplex PCR assay for the detection of common dermatophyte nail infections. *Mycoses*. 2014 Jan;57(1):19–26.
73. Gräser Y, Czaika V, Ohst T. Diagnostic PCR of dermatophytes--an overview. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2012 Oct;10(10):721–6.
74. Kondori N, Abrahamsson A-L, Ataollahy N, Wennerås C. Comparison of a new commercial test, Dermatophyte-PCR kit, with conventional methods for rapid detection and identification of *Trichophyton rubrum* in nail specimens. *Med Mycol*. 2010 Nov;48(7):1005–8.
75. Miyajima Y, Satoh K, Uchida T, Yamada T, Abe M, Watanabe S, et al. Rapid real-time diagnostic PCR for *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* in patients with tinea unguium and tinea pedis using specific fluorescent probes. *J Dermatol Sci*. 2013 Mar;69(3):229–35.
76. Walberg M, Mørk C, Sandven P, Jorde A, Bjørås M, Gaustad P. 18S rDNA Polymerase Chain Reaction and Sequencing in Onychomycosis Diagnostics. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(3):223–6.
77. Savin C, Huck S, Rolland C, Benderdouche M, Faure O, Noacco G, et al. Multicenter evaluation of a commercial PCR-enzyme-linked immunosorbent assay diagnostic kit (Onychodiag) for diagnosis of dermatophytic onychomycosis. *J Clin Microbiol*. 2007 Apr;45(4):1205–10.
78. Fletcher CL, Hay RJ, Smeeton NC. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *Br J Dermatol*. 2004 April;150(4):701–5.
79. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Blum A, Braun RP, Cabo H, et al. A Clinico-Dermoscopic Approach for Skin Cancer Screening. *Dermatol Clin*. 2013 Oct;31(4):525–34.
80. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1181–7.
81. Braun RP, Oliviero M, Kolm I, French LE, Marghoob AA, Rabinovitz H. Dermoscopy: what's new? *Clin Dermatol*. 2009 Feb;27(1):26–34.
82. Kharkar V, Gutte R, Thakkar V, Khopkar U. Trichorrhexis nodosa with nail dystrophy: diagnosis by dermoscopy. *Int J Trichology*. 2011 Jul;3(2):105–6.
83. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Di Lernia V, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatol Clin*. 2013 Oct;31(4):679–94, x.
84. Hasegawa M. Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases. *J Dermatol*. 2011 Jan;38(1):66–70.

85. Beltrán E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol*. 2007 May;156(5):892–8.
86. Dogan S, Akdogan A, Sahin S. Can end organ damage in scleroderma be predicted based on nail fold dermoscopy findings? *J Dermatol*. 2012 Apr;39(4):416–8.
87. Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermoscopy? *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. 2013 Nov;19(4):446–9.
88. Haenssle HA, Brehmer F, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kreusch J, Stolz W, et al. [Dermoscopy of nails]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2014 Apr;65(4):301–11.
89. Thomas L, Phan A, Pralong P, Poulalhon N, Debarbieux S, Dalle S. Special locations dermoscopy: facial, acral, and nail. *Dermatol Clin*. 2013 Oct;31(4):615–24.
90. Farias DC de, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. [Dermoscopy in nail psoriasis]. *An Bras Dermatol*. 2010 Feb;85(1):101–3.
91. Nakamura R, Broce AAA, Palencia DPC, Ortiz NIA, Leverone A. Dermoscopy of nail lichen planus. *Int J Dermatol*. 2013 Jun;52(6):684–7.
92. Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al. Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol*. 2007 May;56(5):835–47.
93. Braun RP, Baran R, Saurat JH, Thomas L. Surgical Pearl: Dermoscopy of the free edge of the nail to determine the level of nail plate pigmentation and the location of its probable origin in the proximal or distal nail matrix. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):512–3.
94. Tosti A, Argenziano G. Dermoscopy allows better management of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002 Oct;138(10):1369–70.
95. Johr RH, Izakovic J. Dermoscopy/ELM for the evaluation of nail-apparatus pigmentation. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2001 Mar;27(3):315–22.
96. Di Chiacchio ND, de Farias DC, Piraccini BM, Hirata SH, Richert B, Zaiac M, et al. Consensus on melanonychia nail plate dermoscopy. *An Bras Dermatol*. 2013 Apr;88(2):309–13.
97. Di Chiacchio N, Ruben BS, Loureiro WR. Longitudinal melanonychias. *Clin Dermatol*. 2013 Oct;31(5):594–601.

98. Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, Tomomori-Yamashita J, Enokihara MY, Paschoal FM, et al. Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov;53(5):884–6.
99. Di Chiacchio N, Hirata SH, Enokihara MY, Michalany NS, Fabbrocini G, Tosti A. Dermatologists' accuracy in early diagnosis of melanoma of the nail matrix. *Arch Dermatol*. 2010 Apr;146(4):382–7.
100. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Nov 28;
101. Nosologic profile of dermatologic visits in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2006 Dec;81(6):549–58.
102. Szepletowski J, Reich A, Pacan P, Garlowska E, Baran E, on behalf of the Polish Onychomycosis Study Group. Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Jan 29;0(0):070209222700031 – ???
103. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis--a multicentre study. *Mycoses*. 2012 Mar;55(2):143–7.
104. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 May;13(5):625–9.
105. Martini K, Müller H, Huemer HP, Höpfel R. Nail psoriasis masqueraded by secondary infection with *Rhodotorula mucilaginosa*. *Mycoses*. 2013 Nov;56(6):690–2.
106. Soon SL, Solomon AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington CV. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb;48(2):183–8.
107. Elloumi-Jellouli A, Triki S, Driss M, Derbel F, Zghal M, Mrad K, et al. A misdiagnosed nail bed melanoma. *Dermatol Online J*. 2010;16(7):13.
108. Blum A. [Onychomycosis with onychodystrophy or acrolentiginous melanoma with onychomycosis and onychodystrophy?]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2012 Apr;63(4):341–3.
109. Souza PRM, Vettorato G, Pinto GM, Duquia RP, Amaro TG, Almeida Junior HL de, et al. Concordance between direct microscopy and fungal culture for the diagnostic of feet's onychomycosis. *An Bras Dermatol*. 2012 Feb;87(1):157–9.

110. Mochizuki T, Kawasaki M, Tanabe H, Ishizaki H. A nail drilling method suitable for the diagnosis of onychomycosis. *J Dermatol*. 2005 Feb;32(2):108–13.
111. Lim CS-H, Lim S-L. New contrast stain for the rapid diagnosis of onychomycosis. *Arch Dermatol*. 2011 Aug;147(8):981–2.
112. Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A, Aghili SR. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Mycopathologia*. 2013 Apr;175(3-4):315–21.
113. Richert B, Lateur N, Theunis A, Andre J. New tools in nail disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Mar;28(1):44–8.
114. Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A, editors. *Onychomycosis: The Current Approach to Diagnosis and Therapy*. 2 edition. Abingdon England; Boca Raton, FL: CRC Press; 2006. 162 p.
115. Nenoff P, Paasch U, Handrick W. [Infections of finger and toe nails due to fungi and bacteria]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2014 Apr;65(4):337–48.
116. Piraccini BM, Bruni F, Starace M. Dermoscopy of non-skin cancer nail disorders. *Dermatol Ther*. 2012 Dec;25(6):594–602.
117. Bennett D, Rubin AI. Dermatophytoma: a clinicopathologic entity important for dermatologists and dermatopathologists to identify. *Int J Dermatol*. 2013 Oct;52(10):1285–7.
118. De Magalhães Lima K, Machado Barbosa de Castro CM, Fonsêca Nogueira Cambuim II, Carvalhaes de Oliveira J, Delgado M, Sette de Melo Rego R. [Non-dermatophytic moulds: onychomycosis in four patients infected with the human immunodeficiency virus]. *Rev Iberoam Micol*. 2008 Mar;25(1):45–9.