

Artigo de Revisão

ONICOMICOSE E PSORÍASE UNGUEAL

Pedro Miguel Moura Guedes Da Costa Silva¹, Glória Maria Cardoso da Cunha Velho²

¹Estudante do Mestrado Integrado em Medicina/Medical Student, Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

²Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia/Invited Professor of Dermatology, Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

RESUMO – A psoríase é uma doença crónica, imunologicamente mediada, que afecta cerca 2% da população. Resulta de uma predisposição poligénica em combinação com factores ambientais, por exemplo traumatismos, infecções, ou fármacos. Todas as formas de psoríase podem apresentar atingimento ungueal (40-45%), mas por vezes este pode ocorrer isoladamente (5%). A onicomicose é a infecção das unhas causada por fungos dermatófitos, leveduras ou fungos filamentosos não dermatófitos; o agente mais frequente é o *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*). Mantém-se a controvérsia em relação à maior ou menor prevalência da onicomicose em doentes com psoríase. As alterações ungueais causadas pela psoríase são, por vezes, clinicamente indistinguíveis daquelas por onicomicose, sendo obrigatório o seu diagnóstico diferencial, uma vez que o tratamento é distinto. Existem vários estudos que analisam a eventual predisposição de onicomicose em doentes com psoríase ungueal e a presente revisão bibliográfica tem como objectivo a análise desses estudos, até à data publicados.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da unha; Onicomicose/epidemiologia; Psoríase/complicações; Prevalência.

ONYCHOMYCOSIS AND NAIL PSORIASIS

ABSTRACT – Psoriasis is a chronic disease, immune-mediated, affecting approximately 2% of the population. It results from a polygenic predisposition in combination with environmental factors, eg trauma, infection, or drugs. All forms of psoriasis may have nail involvement (40-45%), but sometimes this can occur alone (5%). Onychomycosis is an infection of the nail caused by dermatophytes, yeasts, or non-dermatophyte filamentous fungi; the most common agent is *Trichophyton rubrum* the (*T. rubrum*). It is still controversy regarding the higher or lower prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis. Nail changes caused by psoriasis are sometimes clinically indistinguishable from those for onychomycosis, and we must make the differential diagnosis, because the treatment is different. There are several studies that analyze the possible predisposition of onychomycosis in patients with nail psoriasis and this literature review aims to analysis of these studies, published to date.

KEY WORDS – Nail diseases; Onychomycosis/epidemiology; Psoriasis/complications; Prevalence.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Glória Cunha Velho

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Santa António, O Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto, Portugal

Tel.: 00351 222077500

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica com uma prevalência de 2% na população geral, que tem sido alvo de múltiplos estudos.^{1,2} Esta patologia tem sido associada a diversas comorbilidades cardiometabólicas e a um aumento do risco de doença cardiovascular.³⁻¹⁴

Na psoríase existe uma desregulação da resposta imunológica, que afecta vários componentes do sistema imunitário (imunidade inata, queratinócitos, células dendríticas, células T) levando a um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células T e hiperproliferação dos queratinócitos.¹⁵ Os queratinócitos são fonte de péptidos antimicrobianos responsáveis pela quimiotaxia de células T e dendríticas, segregando também citocinas pró-inflamatórias.¹⁶ As células dendríticas mais importantes na psoríase são as células dendríticas mieloides dérmicas que estão em elevado número nas lesões psoriáticas. São responsáveis pela produção de INF- α que leva a uma indução das células T, amplificando a autorreatividade imunitária. e deste modo condicionam uma autoproliferação das células T.¹⁷ Dentro das células T as mais predominantes são as Thelper 17 (Th17) que têm a função de vigilância do epitélio. A diferenciação das células T em Th17 ocorre por acção da Interleucina-23.¹⁸ As células Th17 segregam Interleucina-17 e Interleucina-22 responsáveis pela desregulação epitelial e proliferação de queratinócitos levando a amplificação e manutenção da reacção inflamatória.^{19,20} A Interleucina-22 inibe a diferenciação dos queratinócitos e promove a inflamação ao nível da derme.²¹ Histologicamente observa-se uma hiperproliferação de queratinócitos e hiperqueratose que resulta num espessamento típico e descamação da pele. Esta hiperproliferação dos queratinócitos resulta do seu elevado *turn-over*, que é de 3 a 5 dias (quando o normal 28 - 30 dias).²²

A psoríase apresenta um variado espectro clínico mas tem como lesão cutânea elementar uma placa eritematodescamativa, bem definida, de cor vermelho vivo, e com escamas espessas, pouco aderentes,

prateadas. A psoríase vulgar é a forma mais comum estando presente em 70-80% dos doentes. A localização é preferencialmente nas faces extensoras dos membros, região lombo-sagrada e couro cabeludo.²³ O envolvimento ungueal é habitual em todas as formas de psoríase (40-45%), podendo ser encontrado também isoladamente (5%).²⁴ Das várias formas, a artrite psoriática é a que apresenta maior associação com psoríase ungueal.^{25,26} Esta pode ter múltiplas manifestações clínicas como picotado da lâmina ungueal, onicólise, descoloração do leito ungueal, hiperqueratose subungueal e distrofia total da unha. O picotado da lâmina ungueal é a forma mais comum.²⁴

A nível de sintomas associados à psoríase como dor, edema, rubor, queimor, o prurido é o que mais se destaca e está presente em 70-90% dos doentes.^{3,27}

O tratamento da psoríase ungueal pode ser tópico ou sistémico. A terapêutica tópica é mais frequentemente usada e tem como base o uso de corticosteróides. Existem outras possibilidades terapêuticas tópicos como análogos da vitamina D3 que também apresentam uma boa eficácia, principalmente se associados aos corticosteróides. A antralina também é uma opção, mas raramente usada.²⁸⁻³⁰ A terapêutica sistémica é útil quando estamos perante uma doença cutânea com atingimento ungueal, não sendo recomendada em doentes apenas com psoríase ungueal. O tratamento mais usado é o metotrexato associado à terapêutica tópica.³¹ Uma outra modalidade terapêutica, quando os tratamentos anteriores falharam, é o uso de agentes biológicos, nomeadamente os anti TNF- α (Adalimumab, Etanercept e Infliximab) e o anti-IL12/23p40 (Ustekinumab).^{32,33}

A onicomicose é uma infecção fúngica das unhas causada por dermatófitos, leveduras ou fungos filamentosos não-dermatófitos.³⁴ Muitas vezes, a onicomicose é desvalorizada pelos doentes, considerando-a apenas um problema estético.

Dos vários agentes etiológicos de onicomicose os dermatófitos são os mais comuns, sendo o *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) o mais prevalente, seguido do *Trichophyton interdigitale* (*T. interdigitale*), atingindo mais frequentemente as unhas dos pés.³⁴⁻³⁸

Artigo de Revisão

Foi feito um estudo durante 3 anos (1997-2000) no Hospital Geral de Santo António que pesquisou a incidência de dermatófitos e a sua correlação com a localização e idade. O agente mais frequentemente isolado foi o *T. rubrum* (51,4%), tendo sido as unhas a localização mais afectada (38,05%).³⁹

Clinicamente pode apresentar-se de várias formas: onicomicose subungueal lateral e distal, subungueal proximal, superficial branca, endonix e distrófica total, sendo a primeira a forma mais frequente.³⁷ O projecto Aquiles, realizado na Europa com a contribuição de 16 países revelou uma prevalência de 29,6% na população geral.⁴⁰ Um estudo realizado em Portugal, no Hospital do Alto Ave com 108 doentes, revelou uma prevalência de onicomicose subungueal lateral e distal de 59,3% e 24,1% de casos de onicomicose distrófica total. Neste mesmo estudo, o agente isolado, mais frequentemente, foi o *T. rubrum*.⁴¹

Os indivíduos que mais frequentemente apresentam onicomicose são do género masculino e a sua incidência aumenta com a idade.^{42,43}

A percentagem de indivíduos com onicomicose e psoríase ungueal é variável dependendo dos estudos.⁴⁴⁻⁵⁰ Existem dois pontos de vista acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase ungueal. Por um lado a prevalência estaria aumentada em comparação com a população geral.⁵¹ Em concordância com esta hipótese temos o facto da distrofia ungueal presente na psoríase criar um espaço entre a lâmina ungueal e o leito ungueal que torna a unha mais susceptível a infecção fúngica.^{52,53} O facto do tratamento da psoríase ser realizado com imunossuppressores também parece favorecer esta hipótese.⁴⁶

Por outro lado há autores^{44,48} que defendem que não existe este aumento de prevalência nos doentes com psoríase pois o aumento do *turnover* ungueal que ocorre na psoríase dificultaria a colonização por agentes fúngicos.

Assim sendo, como estamos perante múltiplas divergências acerca deste assunto, propusemo-nos fazer uma revisão bibliográfica analisando os estudos acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efectuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica MEDLINE-PubMed. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Novembro de 2013 e Março de 2015. As

palavras-chave usadas foram: onicomicose, psoríase, doença das unhas e psoríase, prevalência, epidemiologia, dermatófitos, bolores e fungos.

Os artigos foram seleccionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram seleccionados artigos publicados em inglês, francês, espanhol ou português e que foram publicados durante o período de 2003-2015. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados.

DISCUSSÃO

Alterações ungueais na psoríase

Clinicamente a psoríase ungueal pode apresentar-se como picotado da lâmina ungueal, onicólise, descoloração do leito ungueal, hiperqueratose subungueal e distrofia total da unha.²⁴ O picotado da lâmina ungueal é a forma mais comum, ocorrendo em 65,4% dos casos.⁵⁴ Caracteriza-se por depressões superficiais punctiformes que atingem a superfície dorsal da lâmina ungueal.²⁸ A onicólise, parcial ou total, caracteriza-se por descolamento da lâmina ungueal, com um halo eritematoso quando associada a psoríase.^{24,55} Esta forma de manifestação está associada a um maior risco de infecção ungueal. A descoloração do leito ungueal é semelhante a uma gota de óleo sob a lâmina ungueal. A hiperqueratose subungueal resulta da hiperproliferação dos queratinócitos no leito ungueal e atinge de um modo mais marcado a zona distal.²⁸ A distrofia total da unha aparece numa fase mais avançada da psoríase podendo mesmo ocorrer destruição total da lâmina ungueal. Estas duas últimas formas devem fazer diagnóstico diferencial com onicomicose.⁵⁶

Formas de apresentação onicomicose

A onicomicose subungueal lateral e distal é a forma mais frequente, geralmente devida a dermatófitos, onde o *T. rubrum* é o agente mais frequente.^{32,37} A infecção inicia-se no *hiponiquium* e depois invade proximalmente ao longo do leito ungueal. Há hiperqueratose subungueal, discromia, frequentemente policromática e ocasionalmente onicólise. Este tipo de lesão atinge mais frequentemente as unhas dos pés, mas pode também atingir as unhas das mãos.³⁸ A onicomicose subungueal proximal é pouco comum; a infecção inicia-se por baixo da prega ungueal proximal, estende-se pelo leito ungueal no sentido distal. Os dermatófitos são os principais agentes implicados e quando é devida a bolores geralmente está associada a paroníquia e leuconíquia.

Artigo de Revisão

Esta forma observa-se sobretudo quando há imunossupressão (Síndrome Imunodeficiência Humana Adquirida - SIDA),⁵² diabetes ou doença vascular periférica. A onicomicose superficial branca é um padrão distinto, lâmina branca pulverulenta, lesões semelhando “ilhas brancas” sobre a lâmina ungueal, que afecta as unhas dos pés; a lâmina ungueal é o 1º local de invasão e o *T. interdigitale* é o maior responsável (>90%).³⁸ O endonix é uma forma descrita recentemente onde há invasão da unha directamente através da lâmina ungueal, causada, sobretudo, por fungos com afinidade para queratinas duras, como o *T. soudanense* e o *T. violaceum*. Caracteriza-se por discromia e por fendilhação em lamelas da lâmina ungueal e ausência de atingimento do leito ungueal. Microscopicamente apresenta inúmeras hifas no interior da lâmina ungueal mas ausência de inflamação e fungos no leito.^{43,57,58}

Por fim, na onicomicose distrófica total há atingimento de toda a lâmina ungueal, com destruição completa da unha e perda da sua arquitectura normal.³⁴ Qualquer um dos tipos, anteriormente descritos, pode evoluir para esta forma.

É importante salientar os factores precipitantes ou favorecedores de onicomicose. Existem vários factores como idade, estado imunitário, classe social e actividades ocupacionais. Cada vez mais existe um aumento de casos de onicomicose em doentes VIH positivos. A onicomicose aumenta com a idade, devido ao comprometimento arterial periférico, diabetes *mellitus*, lesões traumáticas nas unhas e diminuição da resposta imunitária. A prática de actividades desportivas também é um importante factor de risco tanto pela partilha de objectos pessoais e falta de higiene em balneários, bem como pelos traumatismos continuados à lâmina ungueal.³⁸

Tabela 1 - Estudos de onicomicose em doentes com psoríase.

ESTUDOS	DATA	PACIENTES COM PSORÍASE			PACIENTES SEM PSORÍASE			CONCLUSÕES
		Nº de pacientes com psoríase	Prevalência de onicomicose (%)	Agente mais frequente	Nº de pacientes sem psoríase	Prevalência de onicomicose (%)	Agente mais frequente	
Salomon et al. ⁴⁷	2003	83	18,07	Bolores (37%)	-	-	-	Maior probabilidade de onicomicose por não dermatófitos
Larsen et al. ⁴⁴	2003	79	21,5	Leveduras (12,7%)	142	12,7	Dermatófitos (8,5%)	Onicomicose em doentes com psoríase foi causada mais frequentemente por não dermatófitos
Hamnerius et al. ⁵⁹	2003	239	8,8/4,6 (*)	-	245	7,8/2,4 (*)	-	Não há alteração significativa da susceptibilidade nos doentes com psoríase *Aqui não falamos de prevalência de onicomicose mas de <i>tinea pedis</i> e <i>tinea unguium</i>
Kaçar et al. ⁴⁸	2006	168	13,1	Dermatófitos	164	7,9	Bolores	Psoríase ungueal como factor de risco para tinea ungueal; Rápido turnover das unhas psoriáticas não protege contra onicomicose
Leibovici et al. ⁵¹	2008	113	47,6	Dermatófitos (37,2%)	102	28,4	Dermatófitos (26,4%)	Foram encontrados mais bolores nos doentes psoriáticos e estes têm maior probabilidade de ter onicomicose
Shemer et al. ⁴⁹	2009	67	34,3	Dermatófitos (65,22%)	-	-	-	Os agentes mais frequentes de onicomicose foram os dermatófitos seguidos das candidas
Natarajan et al. ⁵⁵	2010	48	47,91	Não dermatófitos	-	-	-	Doentes psoriáticos têm maior probabilidade de infecção por não dermatófitos.
Zisova et al. ⁶⁰	2011	228	62	Dermatófitos	-	-	-	Psoríase ungueal predispõe para onicomicose

Onicomicose em doentes psoriáticos

Existem vários estudos realizados acerca da prevalência de onicomicose em doentes com psoríase que tentam analisar se há alguma associação entre psoríase ungueal e onicomicose. (Tabela 1)

Salomon *et al.*⁴⁷ realizaram um estudo na Polónia constituído por 106 doentes com psoríase, de idades compreendidas entre 18 e 76 anos, e verificou que 83 (78,3%) destes apresentavam alterações ungueais. Deste último grupo, 15 (18%) foram positivos para onicomicose (10 com atingimento das unhas dos pés, 4 da mão e 1 de ambas). Os agentes mais isolados foram os bolores (37%), seguidos pelos dermatófitos (31,5%) e fungos leveduriformes (31,5%). Os autores concluíram que a prevalência de onicomicose aumentava com a idade, o que pode estar associada ao maior número de co-morbilidades.³⁸ Por outro lado a hipótese da psoríase ungueal poder ser um factor de risco para onicomicose não foi estatisticamente significativa. Este estudo apresenta algumas falhas tais como, a inexistência de um grupo controlo, um espectro muito grande de idades dos doentes e uma alta prevalência de *Trichophyton mentagrophytes var. granulosum* na região geográfica.

Larsen *et al.*⁴⁴ publicaram um estudo caso-controlo de 79 doentes com psoríase e um grupo controlo de 142 pacientes com outras patologias da pele. A prevalência de onicomicose no grupo de doentes foi de 21,5% (17 casos) comparada com 12,7% (18) do grupo controlo. No grupo com psoríase e onicomicose os agentes mais identificados foram as leveduras (12,7%), seguidos dos dermatófitos (10,1%), o que difere da população geral em que os dermatófitos são os agentes mais comuns de onicomicose.^{34,35} Os autores concluíram que a prevalência de dermatófitos e leveduras não é significativamente maior no grupo de doentes com psoríase. A elevada prevalência de dermatófitos no grupo controlo está relacionada com a proveniência geográfica do grupo controlo. O elevado número de alterações ungueais neste estudo pode ser devido ao facto da selecção dos doentes ter sido feita num serviço de internamento onde se observam situações mais graves.

Hamnerius *et al.*⁵⁹ fizeram um estudo com 239 doentes com psoríase e um grupo controlo de 245 pacientes. O estudo tinha como objetivo comparar prevalência de *tinea pedis* e *tinea unguium* em doentes com psoríase e o grupo controlo. A prevalência de *tinea pedis* e *tinea unguium* nos doentes psoriáticos foi 8,8% e 4,6%, respectivamente, comparada com 7,8% e 2,4% no grupo controlo. Os autores dizem não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos

e referem ainda que não há alteração da susceptibilidade em doentes com psoríase.

Kaçar *et al.*⁴⁸ realizaram um estudo com o objectivo de investigar a frequência de casos de onicomicose e agentes etiológicos em doentes com psoríase. Fizeram parte do estudo 168 doentes com psoríase dos quais 22 (13,1%) apresentavam onicomicose, e um grupo controlo de 164 pacientes sem psoríase em que 13 (7,9%) tinham onicomicose. A onicomicose subungueal distal e lateral foi a única forma de manifestação em ambos os grupos. Os agentes etiológicos mais frequentes no grupo psoriático e no grupo controlo foram os dermatófitos (*T. rubrum*) e os bolores, respectivamente. A conclusão destes autores foi que a psoríase ungueal é um factor de risco para tinea ungueal, e por outro lado dizem que o rápido *turnover* típico das unhas psoriáticas não protege contra onicomicose.

Leibovici *et al.*⁵¹ num estudo caso controlo com 113 doentes com psoríase e 102 controlos verificaram uma prevalência de onicomicose de 54 casos (47,6%) e de 29 casos (28,4%), respectivamente. Os agentes mais frequentes foram os dermatófitos nos dois grupos (37,2%; 26,4%). A percentagem de bolores foi maior no grupo de doentes com psoríase (5,2%) visto ter sido nula no grupo controlo. Este estudo favorece a hipótese da maior probabilidade de onicomicose nos doentes com psoríase ungueal.

Shemer *et al.*⁴⁹ verificaram uma prevalência de 34,3% de onicomicoses em 67 doentes com psoríase e alterações ungueais, onde o agente mais prevalente foi o dermatófito *T. rubrum*.

Natarajan *et al.*⁴⁵ em 2010 publicaram um estudo descritivo de 72 doentes com psoríase dos quais 48 (66,66%) apresentavam atingimento ungueal e destes 23 (47,91%) tinham onicomicose. As lesões mais frequentes foram a onicólise (44,79%), hiperqueratose subungueal (32,91%) e picotado da lâmina ungueal (29,06%). A onicólise era mais frequente quando havia atingimento das unhas do pé enquanto o picotado era mais comum nas unhas da mão. Os únicos agentes isolados foram bolores e fungos leveduriformes. Não foi possível concluir que a psoríase ungueal é um fator de risco para onicomicose, mas refere que as unhas psoriáticas têm maior susceptibilidade para invasão secundária por não dermatófitos e fungos leveduriformes.

Zisova *et al.*⁶⁰ realizaram um estudo multicêntrico com 228 doentes com psoríase, dos quais 62% apresentavam onicomicose. Os agentes mais isolados foram os dermatófitos (67%) seguidos das leveduras (24%). Os autores defendem a hipótese de que a psoríase ungueal predispõe para onicomicose.

Artigo de Revisão

CONCLUSÕES

Como podemos verificar, pelo que foi referido anteriormente, existem ainda várias controvérsias relativamente à psoríase ungueal poder ser considerada um factor de risco para onicomicose. A maioria dos autores^{44,47,59,60} diz não existirem diferenças significativas entre a prevalência de onicomicose nos doentes com psoríase ungueal e a população geral. Por outro lado, referem que nos doentes com psoríase os agentes mais frequentemente isolados são bolores e leveduras, o que difere da população geral onde os agentes mais frequentes são dermatófitos como o *T. rubrum*.³⁴⁻³⁷ O facto da psoríase ungueal causar destruição de uma barreira física, aumenta a predisposição para infecção por não dermatófitos,^{52,53} o que está de acordo com a maioria dos autores.

Após a análise dos vários estudos anteriormente referidos verificamos que em todos existiam algumas falhas na sua elaboração:

- 1) Amostra reduzida;
- 2) Inexistência de grupo controlo em alguns estudos;
- 3) Dos estudos que apresentavam grupo controlo havia uma disparidade nas amostras a nível de idade, género e co-morbilidades;
- 4) Nalguns estudos não está claro como foi efectuado o isolamento dos agentes não dermatófitos para assim poderem ser considerados agentes patogénicos;
- 5) A selecção de doentes foi, por vezes, efectuada em áreas com elevada prevalência de determinados agentes etiológicos.

Como sabemos a distinção entre onicomicose e psoríase ungueal é difícil sob o ponto de vista clínico, portanto não podemos excluir a existência de onicomicose em doentes com psoríase ungueal, o que coloca problemas relativamente ao tratamento. Apesar de não haver certezas de que a psoríase ungueal é um factor de risco para onicomicose, devemos ter sempre presente, estas duas patologias quando nos deparamos com alterações ungueais. Em caso de dúvida recomenda-se o exame micológico, principalmente quando a probabilidade de infecção fúngica é alta.^{34,36,61}

No que se refere ao tratamento destas duas patologias, não existe qualquer informação de que o tratamento da psoríase seja útil para a onicomicose e vice-versa. O tratamento da psoríase ungueal, com corticosteróides, pode até aumentar a probabilidade de uma infecção por fungos,⁵⁶ o que torna ainda mais importante o diagnóstico diferencial destas patologias.

BIBLIOGRAFIA

1. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(3):394-401.
2. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005; 141(12):1537-41.
3. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther.* 2010; 23(2):137-43.
4. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006; 298(7):321-8.
5. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4):629-34.
6. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(1):61-7.
7. Ma C, Schupp CW, Armstrong EJ, Armstrong AW. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study analyzing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(8):1109-12.
8. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(6):561-5.
9. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1):68-73.
10. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(2):e000062.
11. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(1):84-91.

Artigo de Revisão

12. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4):654-62.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-42.
14. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012; 2:e54.
15. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004; 113(12):1664-75.
16. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):616-24.
17. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* 1994; 94(1):202-9.
18. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004; 202:96-105.
19. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361(5):496-509.
20. Koga C, Kabashima K, Shiraiishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(11):2625-30.
21. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(6):1244-52.e2.
22. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1899-912.
23. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510-8.
24. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13(6):375-88.
25. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(2):233-9.
26. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
27. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7:62.
28. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1):1-27.
29. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel, III CR, Belyayeva H, Larios G, Verra P, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology.* 2009; 218(4):338-41.
30. Tzung T-Y, Chen C-Y, Yang C-Y, Lo P-Y, Chen Y-H. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(3):279-80.
31. Langley RG, Saurat JH, Reich K, Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(3):373-81.
32. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(2):224-31.
33. Marques Pinto G, Filipe P. Guidelines for high-quality use of biologic therapies in adults with plaque psoriasis. *Acta Médica Port.* 2012; 25(2):125-41.
34. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol.* 2010; 28(2):151-9.
35. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatol.* 2010;221 Suppl 1:1-5.
36. Relloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onicomicosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Rev Iberoam Micol.* 2012; 29(3):157-63.
37. Foster KW, Ghannoum MA, Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(5):748-52.
38. Kashyap B, Bhalla P, Kaur R. Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26(2):108.

Artigo de Revisão

39. Lopes V, Velho G, Amorim ML, Cardoso ML, Massa A, Amorim JM. Three years incidence of dermatophytes in a hospital in Porto (Portugal). *Rev Iberoam Micol.* 2002; 19(4):201-3.
40. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses.* 2003; 46(11-12):496-505.
41. Dias N, Santos C, Portela M, Lima N. Toenail onychomycosis in a Portuguese geriatric population. *Mycopathologia.* 2011; 172(1):55-61.
42. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 1:13-6.
43. Hay RJ, Baran R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6):1219-27.
44. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83(3):206-9.
45. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):723.
46. Sánchez-Regaña ML, Videla S, Villoria J, Domingo H, Macaya A, Ortiz E, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(2):194-5.
47. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Are psoriatic nails predisposed to fungal infection. *Korean J Med Mycol.* 2003; 8:43-7.
48. Kaçar N, Ergin S, Ergin C, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(1):1-5.
49. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients - rationalization of systemic treatment. *Mycoses.* 2010; 53(4):340-3.
50. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(5):533-41.
51. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased Prevalence of Onychomycosis among Psoriatic Patients in Israel. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(1):31-3.
52. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3):415-29.
53. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 Suppl 1:15-21.
54. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol.* 2013; 169(2):314-9.
55. McGonagle D, Palmou Fontana N, Tan AL, Benjamin M. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatol Basel Switz.* 2010; 221 Suppl 1:15-22.
56. Kovich OI, Soldano AC. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatol Ther.* 2007; 20(1):11-6.
57. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis: classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3(1):51-6.
58. Hay R. Literature review. Onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 1:1-7.
59. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004; 150(6):1125-8.
60. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Maateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis--a multicentre study. *Mycoses.* 2012; 55(2):143-7.
61. Degreef H. Clinical forms of dermatophytosis (ringworm infection). *Mycopathologia.* 2008; 166(5-6):257-65.