

Artigo de Revisão

Novos Avanços no Tratamento da Onicomicose

C. Galhardas Perusinha¹, C. Rosado², A. Lencastre³¹Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal²CBIOS, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal³Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – O tratamento da micose do aparelho ungueal permanece um desafio nos dias de hoje. O foco infeccioso encontra-se retido numa estrutura anatómica específica onde não se consegue por vezes uma resolução permanente, o que significa que a onicomicose se torna frequentemente uma condição crónica que retoma o estado ativo no intervalo de vários anos.

A prioridade nos recentes desenvolvimentos da farmacoterapia da onicomicose foi atribuída à monoterapia tópica com o intuito da sua utilização em doentes que não toleram a medicação oral ou preferem um fármaco tópico e, com a vantagem adicional, de combiná-los com fármacos orais e/ou dispositivos médicos para expandir as possibilidades de tratamento atuais.

Esta revisão engloba as opções terapêuticas da onicomicose no *status quo*. Dois novos fármacos tópicos, efinaconazol e tavaborol, foram aprovados no ano 2014 pela entidade reguladora competente Food and Drug Administration (FDA).

PALAVRAS-CHAVE – Antifúngicos/uso terapêutico; Onicomicose/tratamento.

New Advances in the Treatment of Onychomycosis

ABSTRACT – At present, treating mycosis of the nail apparatus still remains a challenge. The infectious focus is entrapped on a specific anatomic structure where permanent resolution is sometimes unattainable, which means that onychomycosis often becomes a chronic condition that persists in an active state in the range of several years.

The priority in recent developments of onychomycosis' pharmacotherapy lies on topical monotherapies for use in patients who cannot take oral medication or prefer a topical drug and, as an additional advantage, to combine them with oral drugs and/or medical devices to expand the current treatment possibilities.

This review encompasses therapeutic options for onychomycosis in the *status quo*. Two novel topical drugs, efinaconazole and tavaborole, received approval from the competent regulatory agency, the Food and Drug Administration (FDA), in 2014.

KEYWORDS – Antifungal Agents/therapeutic use; Onychomycosis/drug therapy.

INTRODUÇÃO

Onicomicose é um termo de influência Grega que descreve a patologia fúngica das unhas^{1,2} mais frequentemente diagnosticada em doentes imunocomprometidos e em pacientes com doença vascular periférica, incluindo indivíduos idosos e diabéticos.³

As baixas taxas de cura associadas à onicomicose são o reflexo da dificuldade que existe no tratamento. Os fármacos tópicos disponíveis não são tão eficazes em resultado da fraca permeação na unha, estando dependentes da remoção mecânica da porção afetada.⁴ A estrutura densamente queratinizada que compõe a lâmina ungueal atua como uma barreira à difusão tópica de fármacos, e consequentemente a concentração de fármaco dificilmente atinge o nível

terapeuticamente eficaz na lâmina ungueal ventral e leito ungueal.⁵ Os fármacos sistémicos são, no máximo, apenas moderadamente mais eficazes, no entanto demonstram potencial de efeitos adversos e interações farmacológicas que limitam o seu uso em muitos doentes.⁴

Efinaconazol e tavaborol são tratamentos na vanguarda, com indicação para a onicomicose subungueal disto-lateral ligeira a moderada do pé provocada por *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton interdigitale*.^{6,7} Para além da libertação transungueal, os novos antifúngicos formulados como soluções ao invés de vernizes, podem também utilizar a via subungueal para alcançar o local de infeção (Fig. 1). As soluções podem ser aplicadas no estrato córneo da pele circundante e hiponíquio, onde o fármaco por capilaridade

Correspondência: Cláudia Galhardas Perusinha
Rua Nampula, 12 – 1º Esquerdo
2675-411 Odivelas - Portugal
E-mail: solangegalhardas@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.3.1104>

Recebido/Received 2019/07/29	Aceite/Accepted 2019/08/16	Publicado/Published 2019/10/10
--	--------------------------------------	--

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Artigo de Revisão

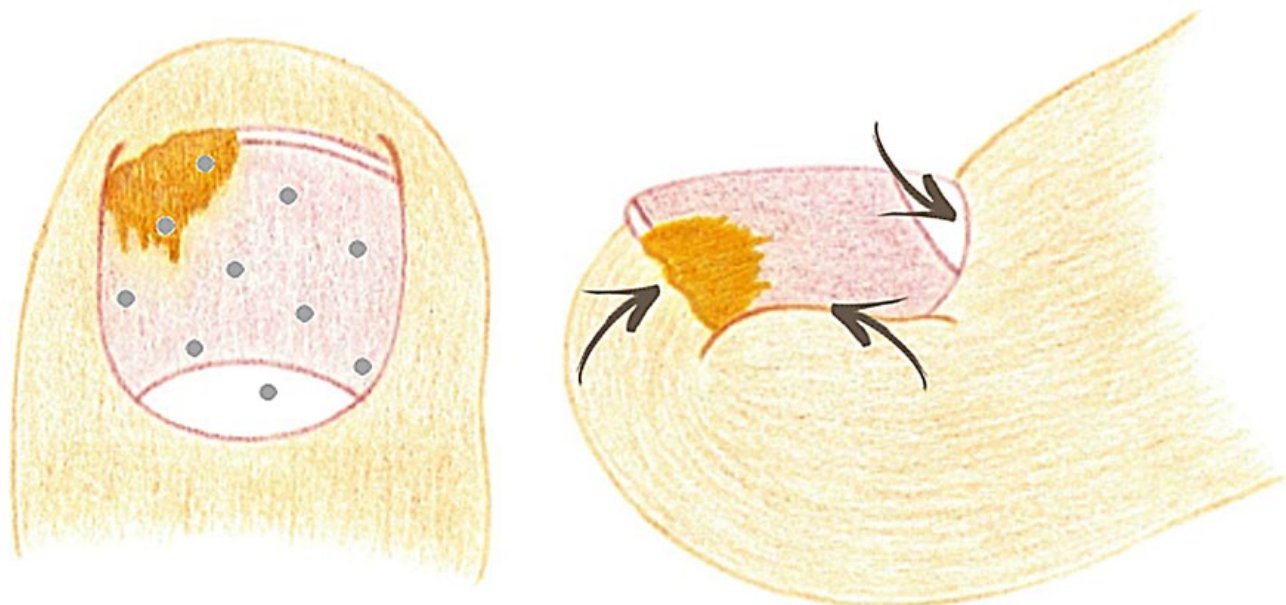


Figura 1 - Representação das vias de administração local do efinaconazol e do tavaborol no aparelho ungueal. Via transungueal (esquerda) e via subungueal (direita). Desenhado por: C Galhardas Perusinha, 2019.

alcança os canais de ar formados pelo descolamento da lâmina ungueal.⁸ A permeação de ambos os fármacos não é totalmente impedida pela utilização de vernizes cosméticos.⁹

TERAPÊUTICA CLÁSSICA

A terapêutica clássica inclui fármacos sistêmicos administrados por via oral – terbinafina, da classe alilamina, itraconazol e fluconazol, da subclasse triazol –¹ e fármacos tópicos disponíveis sob a forma de verniz – amorolfina, da classe morfolina, e ciclopirox, da classe hidroxipiridinona.⁷ A maioria atua em diferentes etapas da via de biossíntese do ergosterol, um componente responsável pela permeabilidade e fluidez da membrana celular do fungo, o que implica variações na atividade antifúngica.^{2,3,7}

Terbinafina

Atualmente, a terbinafina é o único antifúngico oral com atividade fungicida.¹ Inibe a epoxidação do esqualeno, uma etapa prematura da via de síntese do ergosterol.¹⁰

A dose diária no adulto é administrada durante 6 semanas na infecção das unhas das mãos e durante 12 a 16 semanas na infecção das unhas dos pés, com reavaliação dos doentes 3 meses após o término do tratamento.¹ No caso da criança, a dose diária é ajustada conforme o peso.³

Os efeitos adversos que podem ocorrer com a terbinafina são: náuseas, vômitos, dispepsia, perda transitória ou permanente do paladar, cólicas, toxidermia morbiliforme, urticária, eczema, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET), cefaleias, vertigens, sonolência, visão turva e pancitopenia.¹¹

A terbinafina demonstra potenciais interações farmacológicas com moléculas que aumentam o efeito do antifúngico como cimetidina, outras que diminuem o efeito do antifúngico como rifampicina e fenobarbital, e ainda moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina, nortriptilina e niacinamida.¹¹

Itraconazol

O itraconazol inibe a lanosterol 14 α -desmetilase, uma isoenzima do sistema citocromo P450 fúngico, responsável pela etapa de desmetilação na via de síntese do ergosterol.³

A dose diária é administrada durante 12 semanas consecutivas ou, em alternativa, diariamente durante uma semana seguindo-se 3 semanas de intervalo. Neste último caso, a duração de tratamento varia entre 2 meses na infecção das unhas das mãos e 3 meses na infecção das unhas dos pés.¹

Os efeitos adversos que podem ocorrer com o itraconazol são: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, toxidermia morbiliforme, edema, urticária, pustulose exantemática generalizada aguda, cefaleias, vertigens, hipocaliémia, trombocitopenia e leucopenia.¹¹

O itraconazol demonstra potenciais interações farmacológicas com moléculas que diminuem o efeito do antifúngico como rifampicina, isoniazida, fenitoína, carbamazepina, antagonistas do recetor H2 da histamina, antiácidos e anticolinérgicos. Existem ainda moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina,

fenitoína, digoxina, alprazolam, felodipina, fluoxetina, nifedipina, verapamil, metilprednisolona, ciclosporina, zidovudina, ritonavir, indinavir, saquinavir, vincristina, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, bussulfano, docetaxel, trimetrexato, tacrolímus, rapamicina, buspirona, alfentanil, terfenadina, astemizol, triazolam, midazolam, cisaprida, lovastatina, sinvastatina e quinidina, as últimas oito com contraindicação absoluta.¹¹

Fluconazol

O fluconazol representa uma terapêutica útil de terceira linha, com mecanismo de ação idêntico ao do itraconazol.¹

A terapêutica com fluconazol consiste num regime de dose única semanal, aconselhada até renovação completa da unha, sendo por isso de duração mais prolongada do que com a terbinafina e o itraconazol.^{1,3}

Os efeitos adversos que podem ocorrer com o fluconazol são: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, toxidermia morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET, eritema fixo, cefaleias, convulsões, agranulocitose, trombocitopenia e insuficiência da glândula supra-renal.¹¹

Em paralelo com a duração de tratamento, o fluconazol demonstra potenciais interações farmacológicas com moléculas que aumentam o efeito do antifúngico como hidroclorotiazida e com outras que diminuem o efeito do antifúngico como rifampicina. Existem ainda moléculas cujo efeito aumenta com o antifúngico como varfarina, fenitoína, midazolam, triazolam, norriptilina, teofilina, rifabutina, zidovudina, ciclosporina, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida, astemizol, terfenadina e cisaprida, as últimas três com contraindicação absoluta.¹¹

Amorolfina

A amorolfina inibe as enzimas fúngicas 14 Δ -reductase e 7 Δ -8 Δ -isomerase na via de síntese do ergosterol que resulta na acumulação de esteróis esféricos atípicos na membrana citoplasmática do fungo.¹² Além da atividade fungicida e fungistática, a amorolfina possui atividade antibacteriana contra *Actinomyces*.^{1,12}

O verniz, disponível na concentração de 5%, é aplicado uma a duas vezes por semana na unha previamente limada e limpa durante 6 a 12 meses.³ A terapêutica deve prolongar-se até obtenção da cura micológica que não corresponde diretamente à melhoria da aparência da unha observada com a utilização do verniz.¹

Os efeitos adversos são observados apenas no local e incluem ardor, prurido e eritema periungueal.¹

Ciclopirox

O ciclopirox inibe a atividade das enzimas dependentes de metais com repercussão no transporte de iões através da membrana citoplasmática, degradação intracelular de peróxidos tóxicos, ingestão de nutrientes e biossíntese de proteínas e ácidos nucleicos.^{3,12} A complexidade do mecanismo de ação está diretamente associada à atividade

fungicida e diminui o potencial risco de resistência do microrganismo ao fármaco.³

Além da atividade antifúngica, o ciclopirox possui atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e *Mycoplasma* que pode ser benéfica no tratamento de infeções mistas, e ainda atividade anti-inflamatória.¹²

O verniz, disponível com uma concentração de fármaco a 8%, apresenta formulações com veículos diferentes: a tradicional que contém resina de vinil, insolúvel em água, e a de maior permeabilidade que contém hidroxipropil quitosano, solúvel em água.^{3,12}

Para a terapêutica com ciclopirox recomenda-se frequentemente a remoção da porção distal da unha descolada, por um profissional de saúde, antes da primeira aplicação do verniz. O verniz é aplicado uma vez por dia durante 6 meses na infeção das unhas das mãos e durante 12 meses na infeção das unhas dos pés.³

A formulação tradicional requer a remoção semanal das camadas prévias de verniz através da utilização de solventes, enquanto o ciclopirox com hidroxipropil quitosano é aplicado à noite para atuar durante 6 horas e removido com água pela manhã.^{3,12}

Os efeitos adversos observados com ambos os veículos incluem prurido, descamação, ardor, eritema periungueal e da prega ungueal proximal.^{1,12}

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Na presença de vias de entrada multifacetadas no aparelho ungueal, cabe a médicos e outros profissionais de saúde educar os doentes para uma aplicação completa das novas formulações que visa obter resultados mais rápidos, motivando a adesão a longo prazo.⁹

A absorção sistémica dos fármacos tópicos é mínima em relação à concentração plasmática necessária para inibir as isoformas do citocromo P450 hepático humano, não se antecipando relevante risco de interações farmacológicas e efeitos adversos sistémicos.^{6,7} Vantagens essas que levam os doentes a eleger um tratamento que evita a coadministração oral e a prática regular de monitorização sanguínea na presença de comorbilidades hepática, renal ou hematológica.^{7,9}

A maior capacidade de permeação dos antifúngicos à base de soluções torna-os mais atrativos como medida profilática⁸ e em terapêutica combinada nos doentes com infeções extensas.⁴

Ao longo da última década têm sido investigadas várias terapêuticas com recurso a dispositivos médicos como laser, terapêutica fotodinâmica, terapêutica com plasma não térmico, iontoforese, ultrassom e *nail drilling*. Na prática clínica, o laser com cristal de alumínio-ítrio-neodímio de curto-pulso a 1064 nanómetros é uma alternativa com progresso significativo.¹³⁻¹⁵ A terapêutica a laser é um tratamento não-farmacológico, aprovado pela FDA para restaurar temporariamente a aparência normal da unha.¹⁴ A sua utilização pode auxiliar a permeação ungueal de fármacos tópicos, aumentando a concentração do fármaco que atinge o local de infeção através da redução da espessura da lâmina ungueal afetada.¹⁶

Artigo de Revisão

Efinaconazol

O efinaconazol foi o primeiro triazol aprovado para a terapêutica tópica da onicomicose. O seu mecanismo de ação resulta na depleção de ergosterol através da inibição da lanosterol 14 α -desmetilase do citocromo P450 fúngico, podendo também ser observadas alterações degenerativas secundárias a este mecanismo. O aumento da concentração de fármaco é proporcional às alterações observadas na morfologia da célula fúngica.⁷

O efinaconazol é disponibilizado numa solução tópica a 10% de uso único diário.¹⁴ A terapêutica é realizada durante 48 semanas, com aplicação da solução, na ausência de limagem prévia, na face dorsal e ventral da unha afetada, nas pregas ungueais e hiponíquio (Fig. 1).⁷

Nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite são alguns dos efeitos adversos observados na fase III dos ensaios clínicos com o efinaconazol, considerados ligeiros e com resolução após término do tratamento. Outros efeitos adversos observados incluem cefaleias e eczema, sendo este último responsável pelo abandono de alguns doentes no ensaio clínico.^{7,14}

Não foi observada diferença na eficácia do efinaconazol em doentes diabéticos e não diabéticos, o que sugere eficácia no tratamento da onicomicose, pelo menos neste grupo de doentes, mais difícil de tratar. A eficácia da solução de efinaconazol aumenta também no tratamento da onicomicose em doentes com *tinea pedis* coexistente, quando esta é tratada concomitantemente.⁷

Um estudo recente demonstra que a terapêutica a laser com efinaconazol versus efinaconazol contribui para uma resolução mais rápida da infeção e quebra do ciclo de recidiva.¹⁷

A presença do grupo metileno-piperidina na molécula pode ser responsável pela baixa afinidade do efinaconazol para a queratina, o que contribui para a sua rápida permeação e aumento da concentração na unha desde o primeiro dia de aplicação. Em comparação com os fármacos clássicos tópicos, a fração livre de efinaconazol na presença de queratina é 6 vezes superior, levando a um aumento da atividade fungicida.¹⁸

Tavaborol

O tavaborol é a primeira molécula de uma nova classe de fármacos, que contém boro, denominada oxaborol.⁶

O tavaborol inibe a enzima responsável pela síntese do

RNA de transferência do aminoácido leucina, afetando a síntese de proteínas fúngicas.¹⁹ A presença do boro na molécula aumenta grandemente a afinidade do tavaborol para esta enzima no fungo em comparação com a versão humana.⁶ Com a introdução do tavaborol, a diversificação dos alvos moleculares poderá levar a uma diminuição da resistência a fármacos que atuam nos alvos mais comuns, como a 14 α -desmetilase, quando o microrganismo é exposto a baixas doses de fármaco.¹⁴

O tavaborol, disponível na concentração de 5%, consiste numa solução tópica de uso único diário. A terapêutica é realizada durante 48 semanas, com aplicação da solução, na ausência de limagem prévia, na face dorsal e ventral da unha afetada, nas pregas ungueais e hiponíquio (Fig. 1).^{9,20}

O baixo peso molecular do tavaborol, aproximadamente metade da maioria dos antifúngicos incluindo o efinaconazol, aumenta a capacidade de permeação na lâmina ungueal, sendo esta superior à dos fármacos clássicos tópicos.⁶

Durante a fase III dos ensaios clínicos, os efeitos adversos mais frequentemente observados no local de aplicação foram exfoliação, eritema e dermatite, sendo considerados ligeiros a moderados e reversíveis.²⁰

CONCLUSÃO

Unhas recém-crescidas livres da presença de fungo patogénico são o objetivo da terapêutica antifúngica, na onicomicose.¹

A atenção renovada para possíveis vias de administração tópica aumenta a eficácia das novas e de futuras formulações através do acesso imediato à lâmina, leito e matriz ungueal, enquanto se mantêm concentrações plasmáticas baixas e seguras.^{9,14}

As novas moléculas são desenvolvimentos importantes para o tratamento presente e futuro da onicomicose, não só porque ambas oferecem a possibilidade de novas combinações terapêuticas, mas porque uma delas, pertencente a uma nova classe de fármacos, diminui a oportunidade de resistência ao tratamento.¹⁴

Um tratamento bem-sucedido impera na máxima eficácia dos antifúngicos e na prevenção da recorrência da onicomicose.²¹ No entanto, a generalidade dos tratamentos resulta em taxas de cura micológica e completa que permanecem tão longe quanto desejáveis (Tabela 1), havendo necessidade de novos avanços terapêuticos num futuro breve.

Tabela 1 - Taxas de cura expectáveis da terapêutica farmacológica na onicomicose.

	Terbinafina	Itraconazol	Fluconazol	Amorolfina	Ciclopirox	Ciclopirox com HPCH*	Efinaconazol	Tavaborol
Cura Micológica	60% ⁸	63-69% ⁸	55-59% ⁸	60-76% ³	29-36% ⁸	-----	53-55% ⁸	31-36% ⁸
Cura Completa	44-46% ⁸	21-22% ⁸	20% ⁸	38-54% ³	6-9% ⁸	12,7% ³	15-18% ⁸	7-9% ⁸

*HPCH: hydroxypropyl chitosan.

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

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

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. 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;171:937-58. doi: 10.1111/bjd.13358.
2. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26: 108-16.
3. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin. Dermatol.* 2013; 31: 544-54.
4. Rosen T, Friedlander SF, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, et al. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:223-33.
5. Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: potential of nail lacquers in transungual delivery of antifungals. *Scientifica.* 2016: 1-12.
6. Jinna S, Finch J. Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6185-90. doi: 10.2147/DDDT.S81944.
7. Lipner SR, Scher RK. Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. *Infect Drug Resist.* 2015;8:163-72. doi: 10.2147/IDR.S69596.
8. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:525-39. doi: 10.1177/1203475417716362.
9. Gupta AK, Simpson FC. Routes of drug delivery into the nail apparatus: Implications for the efficacy of topical nail solutions in onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:2-4. doi: 10.3109/09546634.2015.1034081.
10. Baran R, Dawber R. *Diseases of the Nails and Their Management.* 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
11. Richert B, Baran R. *L'ONGLE: de la clinique au traitement.* 2ème ed. Paris: MED'COM; 2009.
12. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, et al. Amorolfine vs. ciclopirox - Lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015; 32: 40-5. doi: 10.5114/pdia.2014.40968.
13. Zalacain A, Merlos A, Planell E, Cantadori EG, Viñuesa T, Viñas M. Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *Lasers Med Sci.* 2018;33:927-933. doi: 10.1007/s10103-017-2198-6.
14. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:227-36. doi: 10.1517/14656566.2015.993380.
15. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:853-67. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260.
16. Rigopoulos D, Elewski B, Richert B. *Onychomycosis: diagnosis and effective management.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2018.
17. Bonhert K, Dorizas A, Sadick NS. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21:179-83. doi: 10.1080/14764172.2018.1502451.
18. Sugiura K, Sugimoto N, Hosaka S, Katafuchi-Nagashima M, Arakawa Y, Tatsumi Y, et al. The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3837-42. doi: 10.1128/AAC.00111-14.
19. Elewski BE, Tosti A. Tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15: 1439-48. doi: 10.1517/14656566.2014.921158.
20. Gupta AK, Daigle D. Potential role of tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Future Microbiol.* 2014;9:1243-50. doi: 10.2217/fmb.14.76.
21. Gupta AK, Cernea M, Foley KA. Improving cure rates in onychomycosis. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20:517-31.