

**Onicomicoses por fungos do gênero *Candida*: uma revisão de literatura**  
**Onychomycoses due to fungi of the genus *Candida*: a literature review**  
**Onicomicosis por hongos del género *Candida*: una revisión de la literatura**

Recebido: 18/06/2020 | Revisado: 01/07/2020 | Aceito: 04/07/2020 | Publicado: 17/07/2020

**Shellygton Lima Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-7725>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [shellygton.lima@gmail.com](mailto:shellygton.lima@gmail.com)

**Máisa Evangelista de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-4643>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: [maisaevdl@gmail.com](mailto:maisaevdl@gmail.com)

**Raissa Daniel Trajano dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-8710>

Centro Universitário UNIFACISA, Brasil

E-mail: [raissadtrajano@gmail.com](mailto:raissadtrajano@gmail.com)

**Edeltrudes de Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-0886>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [edelolima@yahoo.com.br](mailto:edelolima@yahoo.com.br)

## **Resumo**

As onicomicoses são infecções superficiais que se caracterizam pela destruição de leito ungueal e tecidos adjacentes, apresentando fungos leveduriformes como importantes agentes etiológicos dessas afecções. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o gênero *Candida*, enfatizando as principais espécies responsáveis pelas onicomicoses, conforme com suas características epidemiológicas, patogênicas, imunológicas, diagnóstico e o tratamento farmacológico. A pesquisa foi desenvolvida de forma exploratória de caráter qualitativo, com abordagem em base de dados de publicações científicas, repositórios e indexadores. Diante dos artigos, dissertações, livros e teses, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* tem se apresentado como as principais espécies do gênero *Candida* do ponto de vista clínico e epidemiológico, para infecções em

unhas com diagnóstico centrado no histórico clínico do paciente, exames laboratoriais, e mais recentemente, pela utilização de registro de imagens. O processo de infecção e disseminação em unhas ocorre quando os fatores de virulência (aderência, biofilmes, pleomorfismo, toxinas, enzimas hidrolíticas e variabilidade fenotípica), se sobrepõem aos fatores defensivos (microbiota, barreiras mecânicas e sistema imunológico). O tratamento está baseado na erradicação do microrganismo infectante e na regressão de sinais e sintomas, com três estratégias farmacológicas principais, o tratamento tópico (amorolfilina, ciclopirox), tratamento oral (itraconazol e fluconazol) e terapia combinada, todavia fenômenos de resistência já têm sido associados a esses fármacos. Diante do exposto, as informações presentes nessa pesquisa servem como auxílio para consolidação de conhecimento clínico - epidemiológico que tenham como foco as onicomicoses, ocasionadas por fungos do gênero *Candida*, abrangendo estudantes, profissionais de saúde, acadêmicos e toda sociedade.

**Palavras-chave:** *Candida*; Infecções superficiais; Onicomicoses.

### **Abstract**

Onychomycosis are superficial infections that are characterized by the destruction of the nail bed and adjacent tissues with yeast fungi as important etiological agents of these diseases. In this context, the present study aimed to conduct a literature review on the genus *Candida*, emphasizing the main species responsible for onychomycosis, according to their epidemiological, pathogenic, immunological, diagnostic and pharmacological treatment. The research was developed in an exploratory and qualitative way, with a database approach of scientific publications, repositories and indexers. In view of the articles, dissertations, books and theses, *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* has been presented as the main species of the genus *Candida* from a clinical and epidemiological, for nail infections with diagnosis centered on the clinical history of the laboratory tests, and more recently, by the use of image recording. The infection and dissemination process in nails occurs when virulence factors (adhesion, biofilms, pleomorphism, toxins, hydrolytic enzymes and phenotypic variability), overlap the defensive factors (microbiota, mechanical barriers and immune system). The treatment is based on the eradication of the infecting microorganism and regression of signs and symptoms, with three main pharmacological strategies, topical treatment (amorolfilina, ciclopirox), oral treatment (itraconazole and fluconazole) and combination therapy, however resistance mechanisms have been associated with these drugs. Given the above, the information present in this research serves as an aid for the consolidation

of clinical - epidemiological knowledge that focuses on onychomycosis, caused by fungi of the genus *Candida*, including students, health professionals, academics and all society.

**Keywords:** *Candida*; Superficial infections; Onychomycosis.

## Resumen

La onicomicosis son infecciones superficiales que se caracterizan por la destrucción del lecho ungueal y los tejidos adyacentes con hongos de levadura como agentes etiológicos importantes de estas enfermedades. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre el género *Candida*, enfatizando las principales especies responsables de la onicomicosis, de acuerdo con su tratamiento epidemiológico, patógeno, inmunológico, diagnóstico y farmacológico. La investigación se desarrolló de forma exploratoria y cualitativa, con un enfoque de base de datos de publicaciones científicas, repositorios e indexadores. En vista de los artículos, disertaciones, libros y tesis, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* se ha presentado como la principal especie del género *Candida* desde un punto de vista clínico y epidemiológico, para infecciones ungueales con diagnóstico centrado en la historia clínica de las pruebas de laboratorio, y más recientemente, mediante el uso de grabación de imágenes. El proceso de infección y diseminación en las uñas ocurre cuando los factores de virulencia (adhesión, biopelículas, pleomorfismo, toxinas, enzimas hidrolíticas y variabilidad fenotípica) se superponen a los factores defensivos (microbiota, barreras mecánicas y sistema inmunitario). El tratamiento se basa en la erradicación del microorganismo infeccioso y la regresión de los signos y síntomas, con tres estrategias farmacológicas principales, tratamiento tópico (amorolfina, ciclopirox), tratamiento oral (itraconazol y fluconazol) y terapia combinada, sin embargo, los mecanismos de resistencia se han asociado con estas drogas. Dado lo anterior, la información presente en esta investigación sirve como una ayuda para la consolidación del conocimiento clínico - epidemiológico que se centra en la onicomicosis, causada por hongos del género *Candida*, incluidos estudiantes, profesionales de la salud, académicos y toda la sociedad.

**Palabras clave:** *Candida*; Infecciones superficiales; Onicomicosis.

## 1. Introdução

Os fungos em épocas remotas foram considerados como vegetais, porém, por apresentar características que permitissem sua diferenciação das plantas, como o fato de não sintetizarem clorofila nem qualquer pigmento fotossintético; possuírem parede celular composta de quitina

ao invés de celulose (com algumas exceções) e capacidade de armazenar glicogênio permitiu a sua classificação em um reino à parte denominado *Fungi* (Loguercio-Leite et al, 2006).

Esta divisão está delimitada atualmente com base em características que incluem aspectos morfológicos (macroscópico, microscópico e ultramicroscópico) e fisiológicos. Apesar de muitas estruturas fúngicas serem similares às dos animais, com os quais o reino está mais relacionado filogeneticamente, outras apresentam variações e outras ainda, são exclusivas dos fungos (Loguercio-Leite et al, 2006).

Os fungos são caracterizados como organismos eucarióticos, heterotróficos formados por uma parede celular quitinosa espessa, por membrana celular que contém lipídeos, glicoproteínas e esteróis; mitocôndrias, complexo de Golgi, ribossomos ligados ao retículo endoplasmático; citoesqueleto constituído por microtúbulos, microfilamentos e filamentos intermediário e por núcleo bem definido circundado por uma membrana nuclear (Silva & Malta, 2016)

Quando apresentam um só núcleo são caracterizados como leveduras e quando possuem múltiplos núcleos são designados de fungos filamentosos; entretanto sua morfologia pode variar dependendo das condições ambientais, nutricionais e de temperatura (Da silva, 2014).

Os fungos patogênicos podem ser encontrados de modo dispersos no ambiente ocasionando doenças graves em humanos. Estes incluem: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp., *Pneumocytis* spp e principalmente espécies do gênero *Candida* spp (Tedila et al, 2019).

As micoses superficiais cutâneas são afecções ocasionadas por fungos que possuem forte biotropismo por tecidos queratinizados, detritos epiteliais ou sebáceos acometendo regiões superficiais, como estrato córneo de pele, cabelo e unhas, desencadeando lesões descamativas com bordas arredondadas e eritematosas (Ahirwar et al, 2018, Rocha et al, 2018, Mayser & Gräser, 2019).

Dentre as micoses superficiais de importância clínica destacam-se as onicomicoses que são infecções fúngicas caracterizadas pela destruição de leito ungueal com descoloração e espessamento da unha, geralmente com onicólise, e comprometimento de tecidos adjacentes ocasionados por fungos filamentosos dos gêneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* e, principalmente, por espécies de *Candida* (Caneschiet al, 2017, Gupta et al, 2020).

Fungos do gênero *Candida*, pertencem à classe Ascomicetes, família Saccharomycetaceae, que forma predominantemente células unicelulares e, em alguns casos, micélios. São microrganismos polimórficos, ovais, produzem hifas ou pseudo-hifas quando

suas formas de brotamentos continuam a crescer em separados, produzindo cadeias de células alongadas ou contraídas na septação entre células (Sule et al, 2019), apresentando *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida Krusei* como principais espécies de importância epidemiológica e clínica em onicomicoses.

Diante disso, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o gênero *Candida*, enfatizando as principais espécies responsáveis pelas onicomicoses, conforme com suas características epidemiológicas, patogênicas, imunológicas, diagnóstico e o tratamento farmacológico empregado.

## **2. Metodologia**

O presente estudo trata-se de revisão bibliográfica exploratória de caráter qualitativo, com abordagem em base de dados de publicações científicas-repositórios e indexadores (Pubmed, Scielo, LILACS, Latindex e Cochrane) artigos, livros, teses e dissertações, considerando a busca de referências bibliográficas utilizando os descritores: "onychomycosis", "onychomycosis and yeasts", "onychomycosis and *Candida* species".

Para elaboração foi realizada uma revisão narrativa em que os critérios utilizados na avaliação e seleção dos trabalhos nos repositórios virtuais não seguiram métodos sistemáticos de buscas. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade, relevância e rigor científico de forma arbitrária. Nesse contexto, as orientações que se depreendem dos textos analisados foram sujeitas ao viés de seleção, com interpretações e análises críticas subjetivas dos autores dessa revisão bibliográfica.

## **3. Resultados e Discussão**

### **3.1 Generalidades**

Dentre as infecções fúngicas de maior relevância clínica e epidemiológica, destacam-se as micoses superficiais, infecções ocasionadas por microrganismos de microbiota ou adquiridas por meio de meio ambiente, ocasionando infecções leves agudas ou crônicas, com resposta inflamatória mínima ou ausente. A infecção é geralmente cutânea e restrita às camadas queratinofílicas não vivas e os locais mais acometidos são as unhas, incluindo o leito ungueal e regiões adjacentes, virilha, pele e couro cabeludo (Hay, 2017, Ginter-Hanselmayer & Nenoff, 2019, Hay, 2020).

As onicomicoses, conhecidas popularmente como infecções em unhas, podem ser conceituadas como infecções que afetam o leito ungueal e tecidos adjacentes, com hiperqueratose, descoloração e onicólise (Gupta & Foley, 2018) ocasionadas por fungos dermatófitos, incluindo: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* principalmente, por espécies de *Candida* (Flores et al, 2016, Lipner & Scher, 2019).

A inoculação no sítio anatômico pode ocorrer por disseminação dos fungos por meio de tecidos queratinizados da pele, pela invasão em unhas, pela região anatômica do hiponíquio, invasão direta pela superfície da lâmina ungueal por meio de processos enzimáticos e/ou químicos, penetração dos fungos na matriz ungueal pela borda proximal ou por disseminação sistêmica vascular ou linfática (Tosti & Piraccini, 2018, Piraccini & Starace, 2018).

As principais espécies do gênero *Candida* responsáveis pela infecção em unhas (onicomicoses), são: *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Todavia, outras espécies, como: *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. famata* e *C. krusei* tem sido considerado fungos emergentes de onicomicoses (Feng et al, 2015, Lionakis & Edwards Jr, 2015, Torres-Guerrero & Arenas, 2017).

### **3.2 Características do gênero *Candida***

As leveduras do gênero *Candida* pertencem ao reino *Fungi*, divisão *Eumycota*, subdivisão *Deuteromycotina*, classe *Blastomycetes*, família *Cryptococcacea* (Barbieri, 2014). O gênero *Candida*, compreendendo aproximadamente 200 espécies, entretanto, apenas pequenas porcentagens são descritas como leveduras patogênicas em humanos (Lionakis & Edwards Jr, 2015).

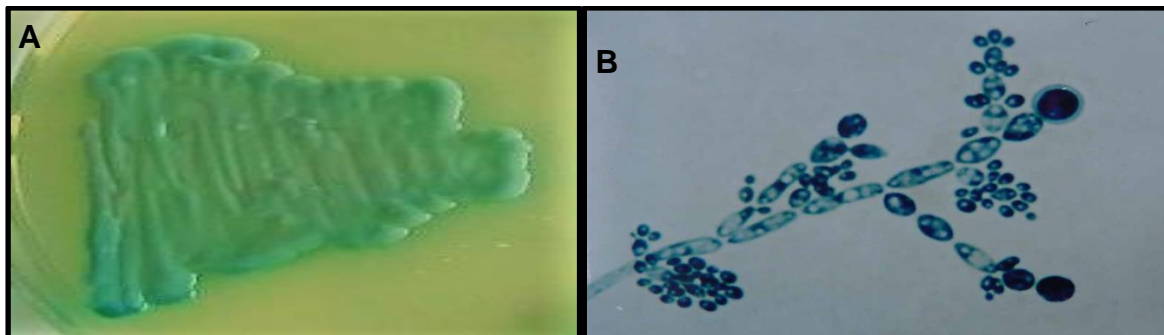
Esses microrganismos não ocorrem aleatoriamente em toda a biosfera. No entanto, formam comunidades de espécies associados aos fatores físicos, químicos ou bióticos necessários para seu crescimento, denominados de autóctones quando necessitam de componentes essenciais para sobrevivência e alóctone quando transitórios ou presentes fortuitamente (Lachance & Starmer, 1998).

Em relação a sua morfologia, macroscopicamente são caracterizadas por consistência cremosa, brilhantes ou opacas, com coloração branca a creme, todavia podem apresentar coloração em cor marfim ao vermelho (Nóbrega, 2007, Gorthi, 2019). Em nível, microscópico podem variar de 5 a 8 µm de diâmetro, como células simples, arredondadas, ovais ou alongadas, parede celular delgada que se multiplicam quase sempre por brotamento,

na região polar, de modo que a célula-mãe origina uma gêmula, o blastoconídio. Uma vez liberados, formam células independentes ou continuam unidos, formando células alongadas (pseudo-hifas) que se diferenciam de células verdadeiras (hifas) por apresentarem constrictões nos septos (Nóbrega, 2007, Gupta & Gupta, 2017).

Os esporos assexuais mais comuns são os artroconídios, caracterizados por células que se separam a partir de uma hifa em crescimento. Conforme sua capacidade de reprodução de forma sexuada é agrupada em duas grandes classes: *Ascomycetes* (leveduras verdadeiras) formam ascósporos no interior da célula e *Basidiomycetes*, capazes de elaborar esporos externos. *Deuteromycetes* (leveduras falsas) se reproduzem de modo assexuado formando um conjunto artificial de ascósporos ou basidiósporos, uma condição conhecida como estado anamorfo (Nóbrega, 2007).

**Figura 1:** macro e micromorfologia de *Candidaalbicans*, com colônias de características cremosas e coloração branco-azul (A). Presença de leveduras arredondadas células alongadas (pseudo-hifas) e células verdadeiras (hifas) por apresentarem constrictões nos septos. Aumento de 40x (B).



Fonte: autoria própria (2020).

### 3.3 Características clínicas

Os fungos do gênero *Candida* estão associados às onicomicoses, uma afecção normalmente assintomática, apresentando-se no início de sinais clínicos alterações do aspecto da unha com espessamento da placa ungueal. Geralmente há onicólise, queratose subungueal, alteração de coloração, branco-amarelado até o acastanhado (melanoníquia), onicorrexe e onicodistrofia. Conforme progressão da lesão pode progredir e causar desconforto, dor, parestesia e implicações nas atividades diárias (Schaller et al, 2017, Tosti & Piraccini, 2018).

As unhas acometidas tornam-se frágeis, finas, desfiguradas e discrômicas. Esta condição patológica afeta a qualidade de vida, com perda da autoestima do paciente podendo resultar em limitações físicas, ocupacionais e sociais (Flores et al, 2016). Dentre os principais fatores relacionados à onicomicose são umidade, uso prolongado de calçados fechados, trauma ungueal repetitivo, predisposição genética e doenças crônicas, como diabetes, HIV e imunosenescência (Caneschi et al, 2017).

Essa afecção pode ser classificada, conforme a extensão, comprometimento, localização da lesão e coloração (Tosti & Piraccini, 2018):

- Onicomicose subungueal distal e lateral, é a forma mais comum dessa infecção, os microrganismos infectantes invade o leito da unha, começando pelo hiponíquio e migração para a região proximal da unha através da matriz subjacente. Além do mais, ocorre uma hiperqueratose subungueal, ocasionando a ruptura e coloração amarelada da lâmina da unha, conforme Figura 2 (Piraccini & Alessandrini, 2015, Freedman & Tosti, 2017, Gupta et al, 2018).

**Figura 2:** Onicomicose subungueal distal e lateral.



Fonte: Adaptado de Piraccini & Alessandrini (2015).

- Onicomicose Superficial Branca, os fungos invadem a placa ungueal dorsal e formam colônias que aparecem como formação branca opacas, facilmente raspada, como pode ser visualizada na Figura 3. O diagnóstico diferencial inclui fragilidade superficial das unhas devido ao uso prolongado de esmalte e leuconíquia transversal da unha devido a trauma (Piraccini & Alessandrini, 2015).



**Figura 3:** Onicomicose subungueal distal e lateral.



Fonte: Adaptado de Mlacker & Tosti (2017).

- Superficial subungueal proximal, é um subtipo relativamente incomum, e ocorre quando o fungo infectante invade a unha pela região proximal por meio da área da cutícula e migração para a região distal com uma reação inflamatória leve, onicólise proximal, leuconiquia e destruição da lâmina na região da proximal, como visualizado na Figura 4 (Glinos & Tosti, 2017, Gupta et al, 2018).

**Figura 4:** Onicomicose superficial subungueal proximal.



Fonte: Adaptado de Piraccini & Alessandrini (2015).

Endonyx é caracterizada por invasão maciça da placa ungueal na ausência de envolvimento do leito ungueal. Clinicamente, a unha afetada pode mostrar uma divisão lamelar e uma descoloração branca leitosa. A placa ungueal está firmemente presa ao leito ungueal e não há hiperqueratose ou onicólise no leito ungueal, conforme Figura 5 (Lipner & Scher, 2019, Leung et al, 2020).

**Figura 5:** Onicomicose Endonyx.



Fonte: Adaptado de Shah & Tosti (2017)

Distrofia total corresponde ao estágio mais grave da onicomicose, e pode resultar de uma onicomicose subungueal distal e lateral ou onicomicose proximal subungueal de longa duração em que a placa ungueal é difusamente espessada, friável, com completa destruição das camadas de queratina das unhas, conforme Figura 6 (Gupta et al., 2018, Leung et al, 2020).

**Figura 6:** Onicomicosedistrofia total.



Fonte: Adaptado de Mohanty, et al (2019).

Essa doença merece atenção porque em casos não tratados têm o potencial de levar a complicações graves, como ulceração dos pés e pernas, ou até mesmo amputações de membros (Gupta et al., 2018).

### 3.4 Epidemiologia

A onicomicose é uma doença fúngica das unhas responsável por cerca de 40% - 50% de todas as doenças que acometem o leito ungueal e suas estruturas adjacentes (Aggarwal et

al, 2020), afetando 1 em cada 10 pessoas em algum momento de suas vidas, cada vez mais recorrentes se tornando um problema de saúde pública mundial (Rigopoudos et al, 2018).

Até o século XIX, as onicomicoses era considerada uma infecção rara, descrita pela primeira vez por Meissner, um estudante alemão em 1853, todavia sua prevalência foi aumentando a partir da primeira metade do século XX, provavelmente por mudanças em migração populacional o que ocasionaram a translocação e distribuição de espécies fúngicas e modificações em padrões modernos relacionados ao estilo de vida, como uso prolongado de calçados fechados, contatos com animais, traumas repetitivos no leito ungueal e hiperidrose excessiva, associado as resistências de cepas fúngicas aumentado constantemente ao longo das últimas décadas as terapias convencionais (Thomas et al., 2010; Silva-Rocha et al, 2017).

Em recente estudo epidemiológico foi verificado que a prevalência mundial de onicomicose é estimada em 5,5%, usando pacientes como unidade de análise. Comparativamente, tem sido estimado previamente que a onicomicose tem uma prevalência de 2% a 8%, representando 50% dos casos de doença ungueal e que por meio dessas estimativas anteriores, a prevalência de onicomicose foi relatada como sendo de 4,3% em estudos laboratoriais e 8,9% em estudos hospitalares (Gupta et al, 2017).

A prevalência relatada de onicomicose está aumentando nos países ocidentais, presumivelmente devido a mudanças no estilo de vida e ao envelhecimento da populacional (Davies-Strickleton et al, 2020). Aproximadamente 10% da população em geral, 20% da população em indivíduos com idade maior 60 anos, até 50% das pessoas com idade igual ou superior a 70 anos e até um terço dos diabéticos são acometidos por onicomicoses (Thomas et al., 2010, Ataídes, 2010; Silva-Rocha et al, 2017).

No que se diz respeito ao gênero tanto homens quanto mulheres podem ser acometidos, com uma maior incidência e prevalência para homens (Shemer & Babaev, 2018). Além do mais, a incidência e prevalência de onicomicoses em unhas das mãos e unhas dos pés podem variar conforme o gênero. Essa diferença é comprovada por Souza et al., 2009 em que as onicomicoses das unhas dos pés foram mais frequentes em pessoas do gênero masculino e nas unhas das mãos no gênero feminino.

No Brasil por meio de um estudo realizado no período de 2013 a 2014, a prevalência gira em torno de 11,9% (Gupta et al, 2017).

Estudos realizados na região Sudeste, mostraram uma prevalência de onicomicose no estado de São Paulo, de 588 pacientes analisados foi confirmado o diagnóstico de onicomicose de 42%. Por sua vez, na região Centro-Oeste, no estado de Goiás estudos

demonstrou uma prevalência de 56,4% em 2273 pacientes com suspeitas clínicas de onicomicoses (Ataídes, 2010).

Além do mais, estudos epidemiológicos de onicomicoses desenvolvidos na região Nordeste mostraram uma prevalência de 52% em um total 976 pacientes analisados do estado do Ceará e uma positividade de 58% de um total de 288 amostras de escamas ungueais (Ataídes, 2010). No estado de Alagoas, prevalência em unhas dos pés (876/23,2%) e unhas (589/15,6%) (de Albuquerque Maranhão et al, 2019).

Um estudo realizado por Arrua et al (2010) no município de João Pessoa-Paraíba mostrou que de um total de 693 pacientes, 87,5% eram do sexo feminino, 59,2% eram pessoas afrodescentes e a faixa etária mais afetada foi de 41 a 60 anos correspondendo a 41% dos pacientes avaliados; 24% foram de 21 a 40 anos e 24% correspondia a faixa de 61 a 80 anos, demonstrando a prevalência desta doença em indivíduos do gênero feminino, adultos e idosos, respectivamente.

A epidemiologia de onicomicoses em grande parte reflete aos fatores ambientais, em que a variação global na prevalência dessa infecção poderia ser atribuída à geografia, como onicomicose devido a espécies de *Candida* são frequentemente encontrados em climas quentes e úmidos, enquanto que onicomicose devido a dermatófitos são frequentemente encontrados em climas temperados (Gupta et al, 2017).

No entanto, um papel crescente de fungos não dermatófitose principalmente leveduras têm demonstrando um papel crescente no desenvolvimento de infecções em unhas. Espécies do gênero *Candida* são responsáveis por 10% a 20% dos casos com onicomicose. Além disso, foi sugerido que esses microrganismos são agentes causadores significativamente mais prevalentes em onicomicoses quando comparados aos dermatófitos (Tamer & Yukel, 2019).

### **3.5 Patogenia e resposta imunológica**

As infecções fúngicas, especialmente as onicomicoses inicia-se por desequilíbrio entre a microbiota, falha nas defesas imunológicas ou evasão do patógeno as respostas imunes, por meio de mecanismos extras e intracelulares, ou seja, quando ocorre depleção de fatores defensivos e aumento das ações dos principais fatores de virulência: aderência ao tecido do hospedeiro, formação de biofilmes, pleomorfismo, secreção de toxinas e enzimas hidrolíticas e variabilidade fenotípica (“switching”) (Cavalcante, 2017).

Os mecanismos de adesão dos microrganismos patogênicos às células hospedeiras são mediados por proteínas específicas, denominadas de adesinas, localizadas na parede celular

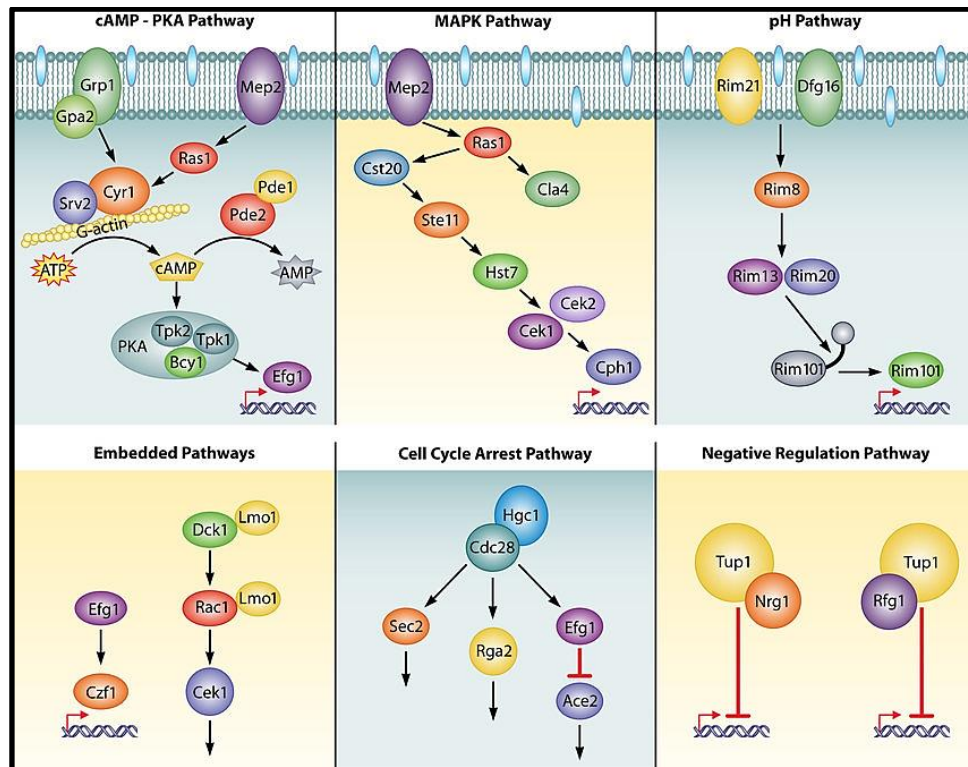
fúngica que conferem aos fungos capacidade de aderir a proteínas, fibrinogênio, fibronectina e açúcares presentes na superfície celular do hospedeiro, bem como por fatores inespecíficos, como: propriedades físico-químicas, hidrofobicidade e forças eletrostáticas favorecendo desse modo o processo infeccioso (Brunke & Hube, 2013, Vieira, 2016, Deorukhkar & Saini, 2016).

Posteriormente, no passo de iniciação, a proliferação das células leveduriformes e formação dos tubos germinativos refletem-se na formação de estruturas filamentosas - hifas e/ou pseudo-hifas favorecendo formação de biofilmes. Seguidamente, com a maturação dessa estrutura ocorre a acumulação dos constituintes a uma matriz extracelular, tornando-se assim a sua estrutura mais resistente (Vieira, 2016).

Algumas espécies de *Candida* (*C. albicans*) apresentam a capacidade pleomórfica de alternância reversível entre a forma de leveduras (crescimento isotrópico) e a filamentosas, hifa e/ou pseudo-hifa (crescimento apical), caracterizando capacidade de dimorfismo e principalmente de virulência, conferindo uma maior resistência à fagocitose e facilitando a novos processos de adesão e invasão das células hospedeiras (Vieira, 2016, Deorukhkar & Saini, 2016).

Além disso, a alternância de morfologia é também controlada por mecanismos de reguladores de transcrição e transdução de sinal, como proteína cinase A (PKA) e proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK) (Shapiro et al, 2011).

**Figura 7:** principais vias de sinalização celular de regulação de morfogênese em leveduras, principalmente em *C. albicans*. Abaixo são mostradas as seis vias mais bem caracterizadas, juntamente com principais mensageiros secundários envolvidos em cada via.



Fonte: Adaptado de Shapiro et al (2011).

As enzimas hidrolíticas extracelulares constituem o fator de virulência com maior significado na infecção por *Candida*, devido capacidade de degradar queratina (principalmente em unhas), o colágeno e mucina das membranas epiteliais e mucosa da célula hospedeira, além disso, degradam componentes de defesa do sistema imunológico (imunoglobulinas, complemento e citocinas) acentuando os fatores de virulência, patogenicidade e progressão de infecção (Deorukhkar & Saini, 2015, Vieira, 2016, Deorukhkar & Saini, 2016).

Além disso, outro fator de virulência importante é a capacidade de switch fenotípico “troca fenotípica” é acompanhada por alterações na expressão de antígenos, morfologia das colônias e afinidades teciduais no hospedeiro por *Candida* spp. A troca pode fornecer às células patogênicas uma flexibilidade/plasticidade que resulta em adaptação do organismo às condições hostis impostas pelo hospedeiro, contribuindo para sobrevivência e propagação de infecção (Calderone & Fonzi, 2001).

A imunidade inata é essencial para desencadear e modular a resposta imune adaptativa contra a infecção. Apesar de restrito às camadas superficiais, os fungos patogênicos podem desencadear processos inflamatórios. Os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como, receptores do tipo Toll (TLRs), receptores do tipo lectina e dectina-1 e dectina-2, que estão presentes nos queratinócitos, células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos, células B e T reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e participam no controle da ativação da resposta imune adquirida (Gupta et al, 2016).

As respostas de perfil Th1 e Th17 pode ser responsável pela imunidade protetora contra fungos, enquanto se supõe que as respostas Th2 estão associadas a efeitos deletérios. As células Treg e Th17 induzidas podem surgir da mesma célula precursora e a diferenciação seletiva seria favorecida na presença do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que determinaria a predominância de células Treg com atividade supressora ou células Th17 com atividades inflamatórias, determinando a progressão e grau da doença. A imunologia da onicomicose é pouco conhecida e uma compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das respostas imunes à doença pode fornecer novas abordagens moleculares sobre sua patogênese e revelar novos alvos para a terapia antifúngica (Gupta et al, 2016).

### **3.6 Diagnóstico clínico e laboratorial**

O diagnóstico de onicomicoses é baseado no diagnóstico clínico, que envolve todo o histórico clínico do paciente, diagnóstico laboratorial, por meio de métodos de identificação dos microrganismos infectantes, e mais recentemente, a utilização de registro de imagens com técnicas mais sofisticadas (Silva, 2017, Torres-Guerrero & Arenas, 2017).

O diagnóstico clínico dessa afecção é caracterizado pela presença de hiperqueratose do leito ungueal, frequentemente levando à onicólise, com deslocamento do leito ungueal ou placa distal da unha. Além do mais pode ser evidenciado pelo clínico, detritos subungueais e discromia, caracterizado por uma coloração branca/amarela ou marrom da placa ungueal. E casos clínicos prolongados ou infecção recidivantes o diagnóstico é baseado em distrofia ungueal, espessamento, desintegração, sulcos, rachaduras e/ou perda parcial de unhas (Lipner et al, 2018, Lipner & Scher, 2019).

Os exames micológicos são constituídos por duas etapas: exame microscópico direto e cultura (Beuscher & Kelechi, 2019). Para primeira etapa, o material coletado da unha afetada é imerso em solução de cloreto de potássio 40% (KOH 40%), necessário para dissolver os queratinócitos da amostra biológica, tornando-o mais amplo e diminuindo o reflexo das

bordas das possíveis estruturas fúngicas, sob microscopia óptica auxiliando em detecção e confirmação de hifas, pseudo-hifas e/ou blastoconídios (Lipner & Scher, 2019). Todavia a presença de KOH não permite reconhecer o tipo de fungo causador da onicomicose, sendo uma técnica pouco sensível e que não determina a viabilidade celular fúngica. Para isso, se faz necessário uma cultura para um diagnóstico mais específico (Piraccini & Alessandrini, 2015).

As culturas fúngicas são atualmente os meios mais viáveis que auxiliam em identificação de fungos leveduriformes que ocasionam as infecções em suas e em sua viabilidade e, portanto, ainda é considerado o padrão atual no diagnóstico de onicomicoses (Jellinek, 2019).

Os detritos subungueais são raspados e com auxílio de gaze são transferidos para placas de petri com ágar Sauboraud Dextrose e são adicionados cloranfenicol e/ou gentamicina na proporção de 100µg/mL ao ágar para reduzir os contaminantes bacterianos. Por fim, as culturas são cultivadas até 48h sob temperatura  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  para espécies de leveduras (Sidrim & Rocha, 2004). Todavia, as limitações desta técnica, como o tempo de crescimento de isolados clínicos, sensibilidade do método e alta taxa de resultados falsos negativos, fazem-se necessário a utilização de novos métodos de diagnóstico (de Bruyne et al, 2019).

A histopatologia dos fragmentos de unhas é um método sensível e relativamente rápido, para o diagnóstico de onicomicose, com coloração por meio de ácido periódico de Schiff (PAS) ou hematoxilinaeosina (HE) permitem fácil visualização de esporos e/ou hifas fúngicas (Piraccini & Alessandrini, 2015, Flores-Gavilán, 2017).

Existem diferentes técnicas mais avançadas, para o diagnóstico de onicomicoses, como: técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), microscopia confocal e tomografia de coerência óptica (Petrokilidou, 2020). Todavia, não são empregados na prática clínica, devido ao alto custo e por requerer uma demanda de profissionais especializados para o diagnóstico.

Vale ressaltar que um diagnóstico incorreto pode ocasionar implicações, como recidivas da infecção, riscos de exposição do indivíduo a fármacos com significativos efeitos colaterais e/ou adversos e farmacoterapia ineficaz e onerosa. Em contrapartida, um diagnóstico correto possibilita um isolamento e identificação dos microrganismos envolvidos na afecção, possibilitando a prescrição de um tratamento antifúngico racional, eficaz, seguro, menos tóxico e limitações de resistências aos fármacos (Silva, 2017, Lipner & Scher, 2019).



### 3.7 Tratamento farmacoterapêutico

A onicomicose é uma infecção crônica, recidivante com tratamento está baseado na erradicação do microrganismo infectante, e ao mesmo tempo em proporcionar regressão de sintomas, ou seja, restauração de aspectos morfológicos e fisiológicos das unhas. Além disso, a escolha de tratamento baseia-se no tipo, patógeno, subtipo de onicomicose, envolvimento da matriz ungueal, número de unhas infectadas, localização (dedos dos pés ou das mãos), espessura da placa ungueal e coexistência de outras micoses com localização diferente (Tabara et al, 2015).

Atualmente, existem três estratégias farmacológicas principais - tratamento tópico, tratamento oral e terapia combinada. Para isso, inicialmente são utilizados tratamentos de usos tópicos, como amorfilina 5%, ciclopirox 8%, e solução de tioconazol 28%.

A amorfilina, um derivado da morfina com efeitos fungistático e fungicidas, inibe a síntese de ergosterol em dois níveis: inibindo as enzimas,  $\Delta$ -14-redutase e  $\Delta$ -7-8 isomerase, diminuindo a síntese de ergosterol e proporcionando acúmulo de esteróis esféricos não típicos em membranas citoplasmáticas fúngicas, ocorrendo desestabilização e ruptura de suas estruturas, com extravasamento de líquidos e minerais (Feng et al, 2017, Aggarwal et al, 2020). O ciclopirox, fármaco protótipo da classe das hidroxipiridonas são ácidos fracos que mostram atividade antimicrobiana de amplo espectro, agem diminuindo atividade de enzimas dependentes de metais (quelando cátions trivalentes  $3^+$ ), levando a menor degradação de peróxidos citoplasmáticos, aumento da sensibilidade das células ao estresse oxidativo e diminuição dos níveis de permutas ou transportadores de ferro (Sahni et al, 2018). Por sua vez, o tioconazol favorece inibição do citocromo-P450, presente na biossíntese de ergosterol (Aggarwal et al, 2020).

No entanto, altas taxas de remissão e/ou cura da doença são difíceis de serem obtidas, pois a placa ungueal atua como uma barreira física para tratamentos tópicos e funcionam como reservatório para crescimento fúngico, resultando em baixas taxas de cura clínica em torno de 35-50% e altas taxas de recidiva em torno de 10-53% (Gupta & Studholme, 2016).

Por sua vez, para os tratamentos orais/sistêmicos, são utilizados fármacos, como terbinafina uma alilamina que funciona como um inibidor não competitivo da enzima esqualeno epoxidase inibindo desenvolvimento funcional da membrana celular dos fungos (Gupta et al, 2020) e os fármacos da classe dos azóis, como itraconazol e fluconazol que inibem a síntese de ergosterol no retículo endoplasmático da célula fúngica, interferindo na atividade da enzima lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase, envolvida na conversão de lanosterol em

ergosterol (de Oliveira Santos et al, 2018), são recomendados para infecções moderadas (20%-60) com comprometimento parcial da placa ungueal e em casos de onicomicose grave (> 60%), com comprometimento total da unha, mas pode resultar em interações medicamentosas, aumento do risco de hepatotoxicidade e insuficiência cardíaca congestiva (GUPTA et al, 2017).

Apesar dos recentes avanços em pesquisas clínicas e epidemiológicas, o tratamento da onicomicose permanece desafiador devido às características anatômicas das unhas e à baixa eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis na prática clínica. As terapias existentes para onicomicose são apenas parcialmente eficazes, com alta taxa de recidiva e resistência aos antifúngicos devido ao uso crônico e prolongado.

#### **4. Considerações Finais**

Diante do exposto, espécies do gênero, *C. albicans*, *C. tropicalis* e principalmente *C. parapsilosis*, são consideradas emergentes em relação aos aspectos clínicos e epidemiológicos em indivíduos acometidos por onicomicoses. A confirmação diagnóstica é imperativa e pode ser realizada com base em aspectos clínicos (anamnese do paciente) e, sobretudo, usando microscopia direta, cultura de fungos, histopatologia, ou combinação dessas técnicas. As infecções fúngicas em unhas ocorrem devido a um desequilíbrio entre a microbiota, defesas imunológicas ou evasão do patógeno as respostas imunes em resposta as ações dos fatores de virulência dos fungos. O tratamento está centrado na tríade, de utilização de fármacos de uso tópico, oral/sistêmica e combinação de terapia sendo parcialmente eficazes, com recidiva e resistência aos antifúngicos. Portanto, as informações presentes nessa pesquisa surgem na perspectiva de auxílio para consolidação de conhecimento clínico - epidemiológico que tenham como foco as onicomicoses, ocasionadas por fungos do gênero *Candida*, abrangendo estudantes, profissionais de saúde, acadêmicos e toda sociedade.

#### **Referências**

Aggarwal, R., Targhotra, M., Sahoo, P. K., & Chauhan, M. K. (2020). Onychomycosis: Novel strategies for treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101774.

Ahirwar, S., Singh, V., Sen, M., Mittal, V., & Das, A. (2018). Rise of superficial mycoses: A clinic epidemiological study among the patients attending tertiary health care centre in north India. *Indian Journal of Microbiology Research*, 5(3), 303-306.

Albuquerque Maranhão, F. C., Oliveira-Júnior, J. B., Dos Santos Araújo, M. A., & Silva, D. M. W. (2019). Mycoses in northeastern Brazil: epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas. *Brazilian Journal of Microbiology*, 50(4), 969-978.

Ataídes, F. S. (2010). Isolamento, identificação e suscetibilidade in vitro de fungos causadores de onicomicose. Dissertação de mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, p. 71.

Barbieri, D. D. S. A. V. (2014). Variabilidade genética e produção de biofilme *in vitro* por *Streptococcus mutans* em associação com leveduras do gênero *Candida*. Tese de doutorado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia - Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 126.

Beuscher, T. L., & Kelechi, T. J. (2019). Onychomycosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 46(4), 333-335.

Brunke, S., & Hube, B. (2013). Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. *Cellular Microbiology*, 15(5), 701-708

Bruyne, S., Speeckaert, R., Boelens, J., Hayette, M. P., Speeckaert, M., & Delanghe, J. (2019). Infrared spectroscopy as a novel tool to diagnose onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 180(3), 637-646.

Calderone, R. A., & Fonzi, W. A. (2001). Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in microbiology*, 9(7), 327-335.

Caneschi, C. A., Almeida, A. M., Martins, F. J.; Hyaric, M., Oliveira, M. M. E., Macedo, G. C., Almeida, M. V., & Raposo, N. R. B. (2017). *In vitro* antifungal activity of organic compounds derived from amino alcohols against onychomycosis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 48(3), 476-482.

Cavalcante, A. A. (2017). Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Mentha spicata* sobre cepas de *Candida* não albicans. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, p. 44.

Davies-Strickleton, H., Cook, J., Hannam, S., Bennett, R., Gibbs, A., Edwards, D., Ridden, C., Ridden, J., & Cook, D. (2020). Assessment of the nail penetration of antifungal agents, with different physico-chemical properties. *Plos one*, 15(2), 1-11.

Deorukhkar, S. C., & Saini, S. (2015). Non albicans *Candida* species: a review of epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *Pravara Medical Review*, 7(3), 7-15.

Deorukhkar, S. C., & Saini, S. (2016). Why *Candida* species have emerged as important nosocomial pathogens. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(1), 533-545.

Feng, X., Ling, B., Yang, X., Liao, W., Pan, W., & Yao, Z. (2015). Molecular identification of *Candida* species isolated from onychomycosis in Shanghai, China. *Mycopathologia*, 180(5-6), 365-371.

Feng, X., Xiong, X., & Ran, Y. (2017). Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta analysis and systematic review. *Dermatologic therapy*, 30(3), 1-6.

Flores, F. C., Beck, R. C., & Da Silva, C. D. B. (2016). Essential oils for treatment for onychomycosis: a mini-review. *Mycopathologia*, 181(1-2), 9-15.

Flores-Gavilán, P., Toussaint-Caire, S., & Arenas, R. (2017). Onychomycosis: Role of Histopathology. In *Onychomycosis*, 123-129. Springer, Cham: Elsevier.

Freedman, J. B., & Tosti, A. (2017). Distal Subungual Onychomycosis. In *Onychomycosis*, 21-34. Springer, Cham: Elsevier.

Ginter-Hanselmayer, G., & Nenoff, P. (2019). Clinically Relevant Mycoses Dermatomycoses. In *Clinically Relevant Mycoses* (pp. 145-176). Springer, Cham: Elsevier.

Glinos, G., & Tosti, A. (2017). Proximal Subungual Onychomycosis. In *Onychomycosis* (pp. 45-55). Springer, Cham: Elsevier.

Gorthi, L. V. (2019). Morphological Classification of Fungal Infections (Yeasts, Mold, Dimorphic). In *Fungal Infections of the Central Nervous System* (pp. 23-30). Springer, Cham: Elsevier.

Gupta, A. K., & Foley, K. A. (2018). Evidence for biofilms in onychomycosis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organoufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 154(1), 50-55.

Gupta, A. K., & Studholme, C. (2016). Novel investigational therapies for onychomycosis: an update. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(3), 297-305.

Gupta, A. K., MacLeod, M. A., & Tosti, A. (2018). Onychomycosis: Clinical Aspects. In *Scher and Daniel's Nails* (pp. 153-159). Springer, Cham: Elsevier.

Gupta, A. K., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguet, V.; Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2020). Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1-50.

Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 21(6), 525-539.

Gupta, C., Das, S., Ramachandran, V. G., Saha, R., Bhattacharya, S. N., Dar, S. A., & Atri, D. (2016). Possible role of trichophytin antigen in inducing impaired immunological clearance of fungus in onychomycosis. *Mycopathologia*, 181(3-4), 247-251.

Gupta, R. K., & Gupta, P. (2017). Opportunistic fungal infections. In *Pathology of Opportunistic Infections* (pp. 53-130). Springer, Cham: Elsevier

Hay, R. (2017). Superficial fungal infections. *Medicine*, 45(11), 707-710.

Hay, R. J. (2020). Superficial mycoses. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (pp. 648-652). Content Repository Only.

Jellinek, N. J. (2019). Onychomycosis: The Most Common Misdiagnosis in Nail Disease. *Dermatology News*, p. 11.

Lachance, M. A., & Starmer, W. T. (1998). Ecology and yeasts. In *The Yeasts* (pp. 21-30). Springer, Cham: Elsevier.

Leung, A. K., Lam, J. M., Leong, K. F., Hon, K. L., Barankin, B., Leung, A. A., & Wong, A. H. (2020). Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 14(1), 32-45.

Lionakis, M. S., & Edwards Jr, J. E. (2015). *Candida Species. Part III Infectious Diseases and Their Etiologic Agents*. (pp. 3087-3102). 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2019). Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 835-851.

Lipner, S. R., Scher, R. K., & Rubin, A. I. (2018). Routine and Emerging Techniques in Onychomycosis Diagnosis. *Onychomycosis: Diagnosis and Effective Management*, 47-59.

Loguercio-Leite, C.; Groposo, C.; Dreschler-Santos, E. R.; Figueiredo, N. F.; Godinho, P. S. & Abrão, R. L. (2006). A particularidade de ser um fungo - I. Constituintes celulares. *Revista Biotemas*, 19(2), 17-27.

Mayser, P., & Gräser, Y. (2019). Superficial fungal infections. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 527-559.

Mlacker, S., & Tosti, A. (2017). White superficial onychomycosis. In *Onychomycosis* (pp. 35-44). Springer, Cham: Elsevier.

Mohanty, P., Dash, S., Mohapatra, L., & Jain, M. (2019). Total dystrophic onychomycosis due to *syncephalastrum racemosum*—A rare cause and its novel treatment option. *Indian Dermatology Online Journal*, 10(2), 171

Nóbrega, J. E. D. (2007). Caracterização do fermento endógeno utilizado na fabricação do queijo Canastra no município de Medeiros, Minas Gerais, com ênfase em leveduras. Dissertação de mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos - Universidade Federal de Viçosa. Viçosa.p. 94.

Oliveira Santos, G. C., Vasconcelos, C. C., Lopes, A. J., De Sousa Cartágenes, M. D. S., Allan Filho, K. D. B., Do Nascimento, F. R. F., Ramos, R. M., Pires, E. R. R. B., Andrade, M. S., Rocha, F. M. G., & de Andrade Monteiro, C. (2018). *Candida* infections and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1-23.

Petrokilidou, C., Gaitanis, G., Bassukas, I. D., Velegraki, A., Guevara, E., Vardaki, M. Z., & Kourkoumelis, N. (2020). Emerging Optical Techniques for the Diagnosis of Onychomycosis. *Applied Sciences*, 10(7), 1-11.

Piraccini, B. M., & Alessandrini, A. (2015). Onychomycosis: a review. *Journal of Fungi*, 1(1), 30-43.

Piraccini, B. M., & Starace, M. (2018). Nail Disorders. In *Atlas of Pediatric Dermatoscopy* (pp. 175-194). Springer, Cham: Elsevier.

Rigopoulos, D., Elewski, B., & Richert, B. (2018). *Onychomycosis: diagnosis and effective management*. John Wiley & Sons.

Rocha, L. F., Bittencourt, F. M., Hernandez, K. M., Gonçalves, S. M. B., Rodrigues, C. M. G., Bergamo, V. Z., Calil, L. N., & Mezzari, A. (2018). Epidemiological profile of cutaneous superficial mycoses in South, Brazil. *Scientific Electronic Archives*, 11(2), 133-137.

Sahni, K., Singh, S., & Dogra, S. (2018). Newer topical treatments in skin and nail dermatophyte infections. *Indian Dermatology Online Journal*, 9(3), 149–158.

Schaller, M., Sigurgeirsson, B., & Sarkany, M. (2017). Patient reported outcomes from two randomised studies comparing once weekly application of amorolfine 5% nail lacquer to other methods of topical treatment in distal and lateral subungual onychomycosis. *Mycoses*, 60(12), 800-807.

Shah, V. V., & Tosti, A. (2017). Endonyx Onychomycosis. In *Onychomycosis* (pp. 57-60). Springer, Cham: Elsevier.

Shapiro, R. S., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2011). Regulatory circuitry governing fungal development, drug resistance, and disease. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 75(2), 213-267.

Shemer, A., & Babaev, M. (2018). Fungal Infections (Onychomycosis, *Tinea Pedis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Capitis*, *Tinea Manuum*, *Tinea Corporis*, different *Candida* Infections, and *Pityriasis Versicolor*) and Mycological Laboratory Analyses. In *Gender and Dermatology* (pp. 235-242). Springer, Cham: Elsevier.

Silva, A. K. F. (2014). Infecções urinárias nosocomiais causada por fungo do gênero *Candida*: uma revisão. *Ciências Biológicas e da Saúde*, 2(1), 45-57.

Silva, A. P. (2017). Novas estratégias para o diagnóstico de onicomicose e tratamento de terapia fotodinâmica. Tese de Doutorado em Física Biomolecular, Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, São Carlos. p. 195.

Silva, C. J. A., & Malta, D. J. N. (2016). A importância dos fungos na biotecnologia. *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde*, 2(3), 49-66.

Silva-Rocha, W. P., De Azevedo, M. F., & Chaves, G. M. (2017). Epidemiology and fungal species distribution of superficial mycoses in Northeast Brazil. *Journal de mycologie medicale*, 27(1), 57-64.



Souza, L. K. H., Fernandes, O. F. L., Passos, X. S., Costa, C. R., Lemos, J. A., & Silva, M. R. R. (2010). Epidemiological and mycological data of onychomycosis in Goiania, Brazil. *Mycoses*, 53(1), 68-71.

Sule, H., Kumurya, A. S., & Shema, F. B. (2019). Candidiasis Opportunistic Mycosis within Nigeria: A Review *UMYU Journal of Microbiology Research*. 4(1), 77-82.

Tabara, K., Szewczyk, A. E., Bienias, W., Wojciechowska, A., Pastuszka, M., Oszukowska, M., & Kaszuba, A. (2015). Amorolfine vs. ciclopirox-lacquers for the treatment of onychomycosis. *Advances in Dermatology and Allergology Postępy Dermatologii i Alergologii*, 32(1), 40.

Tamer, F., & Yuksel, M. E. (2019). Onychomycosis due to mixed infection with non-dermatophyte molds and yeasts. *Our Dermatology Online*, 10(3), 267-269.

Tedila, H., Assefa, A., & Haji, F. (2019). Candidiasis and opportunistic mycosis in human. *Novel Research in Microbiology Journal*, 3(1), 190-203.

Thomas, J., Jacobson, G. A., Narkowicz, C. K., Peterson, G. M., Burnet, H., & Sharpe, C. (2010). Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 35(5), 497-519.

Torres-Guerrero, E., & Arenas, R. (2017). *Candida* onychomycosis. In *Onychomycosis* (pp. 73-83). Springer, Cham: Elsevier.

Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2018). *Nail disorders*. 6<sup>a</sup> ed. Italia: Elsevier.

Vieira, F. M. R. D. M. (2016). *Candida* não albicans como patogênicos emergentes. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 421.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Shellygton Lima Silva - 40%

Maísa Evangelista de Lima - 10%

Raissa Daniel Trajano dos Santos - 10%

Edeltrudes de Oliveira Lima - 40%