
Artigo de Revisão**ONICOMICOSSES: IDENTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS PATÓGENOS E MANEJO CLÍNICO**

(ONICOMICOSSES: IDENTIFICATION OF MAIN PATHOGENS AND CLINICAL MANAGEMENT)

Autores: Jakelline Braga dos Santos¹, Felipe Crepaldi Duarte²

¹Graduada em Podologia e Especialista Controle de Infecção Relacionado a Assistência da Saúde.²Professor orientador da Universidade Estadual de Londrina – Departamento PAC.**Informações do artigo**

Palavras Chave:Onicomicose, Resistência
Fúngica, Inativação
Fotodinâmica.**Resumo**

A onicomicose é uma doença caracterizada pela infecção de fungos em uma ou mais unhas, infecção essa que pode ser causada por fungos dermatófitos ou não, que necessita de diagnóstico precoce e atendimento qualificado para que haja um resultado efetivo em seu tratamento. Entender quais são as principais características dessa patologia, assim como, as técnicas de identificação do microrganismo na região ungueal, de forma com que os profissionais da área da saúde, quando estiverem frente ao tratamento desta, saibam qual técnica de pesquisa laboratorial melhor se enquadra e a que menos apresenta chance de um resultado falso negativo, é o foco deste estudo. O foco é diminuir as doenças correlacionadas com esta infecção, como o contágio de outras pessoas circundantes a este paciente potencialmente contaminado, e a utilização de métodos tópicos para tratamento da doença.

Article ID

Keywords:Onychomycosis,
Fungal Resistance,
Photodynamic
Inactivation.**Abstract**

Onychomycosis is a disease characterized by fungal infection in one or more nails, an infection that may be caused by dermatophytes or not, which needs early diagnosis and qualified care for an effective result in its treatment. Understand the main characteristics of this pathology, as well as the identifica-

²Autor correspondente: Biomédico, especialista em controle de IRAS, mestre e doutorando em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. afiliado da Universidade Estadual de Londrina, departamento PAC. E-mail: crepaldifelipe@gmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5167-9314>

DOI: <https://doi.org/10.36271/iajp.v1i2.9> - Artigo recebido em: 24 de setembro de 2019 ; aceito em 23 de outubro de 2019 ; publicado em 20 de novembro de 2019. Revista Ibero-Americana de Podologia, Vol.1, N.2, novembro 2019. Disponível online a partir de 30 de novembro de 2019, ISSN 2674-8215. <http://journal.iajp.com.br> - Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0> . Os autores declaram não haver conflito de interesse.

tion techniques of the microorganism in the nail region, so that health professionals, when faced with the treatment, know which laboratory research technique best fits and the least likely to have a false negative result is the focus of this study. The focus is on reducing diseases related to this infection, such as the contagion of other people surrounding this potentially infected patient, and the use of topical methods to treat the disease.

Introdução

No cotidiano de assistência à saúde é comum o enfrentamento contra as dermatoses ungueais, porém, é neste cenário que a falta de interesse dos profissionais envolvidos no diagnóstico precoce é preocupante, pela banalização do fator prejudicial da patologia. As técnicas de identificação instantânea, apesar de sua facilidade no reconhecimento de dermatófitos, apresentam uma alta taxa de resultados discrepantes (entre 5 a 15%) gerando desagrado por parte dos profissionais ligados ao tratamento (GHANNOUM et al., 2017; SOUZA et al., 2003).

A cultura fúngica é necessária para realizar a identificação do microrganismo que acomete o corpo da unha do paciente, sendo indicada a inoculação da amostra em diferentes meios de cultura, como o ágar Mysocel, o ágar Sabouraud simples e o ágar Sabouraud acrescido com ciclo heximida (ZANARDI et al., 2008).

A micose na região ungueal, segundo Migdley e colaboradores (1994) se manifesta como micoses superficiais (30% dos casos, afetando cerca de 10% da população mundial e 90% da população com idade superior a 60 anos).

Os relatos de onicomicose em crianças é menor, devido ao crescimento mais acelerado das unhas, apresentar uma área reduzida para invasão e uma diminuição significativa se comparado aos adultos de traumas nessa região. Um estudo realizado no México apresentou que 25,3% dos pacientes com síndrome de Down (estudo realizado com 217 pacientes diagnosticados com a síndrome) estavam acometidos por essa patologia, e todos os pacientes com idade superior a 7 anos, sugerindo um maior índice no caso de pacientes que se enquadram nesta característica. As crianças que apresentam onicomicose geralmente anteriormente a essa patologia também apresentam Tinea pedis.

Como característica principal a onicomicose causa um aumento significativo na espessura da região acometida pelos microrganismos, onicólise parcial ou total que, na maioria dos casos, inicialmente é visível em região da borda livre e posteriormente acomete a região medial e proximal do corpo da unha. Também é possível identificar odor fétido, na maioria dos casos, mudança na coloração das unhas para a cor amarela, e correlação com infecções nas regiões próximas ao membro ou anexo inicialmente acometido (GHANNOUM et al., 2017; ZAIKOVSKA et al., 2014).

Elevadas temperaturas, no ambiente geográfico em que o paciente acometido está, assim como os hábitos de preferência do indivíduo, corroboram para a exacerbação proliferativa do microrganismo na região acometida. Quanto maior a umidade relativa na região, maior a manifestação do quadro infeccioso ou chances de recidivas da doença (EISMAN et al., 2014).

As onicomicoses estão diretamente relacionadas ao controle de infecções relacionado à assistência à saúde, pois, além de ser uma condição de saúde pública, trata-se de fonte direta de infecção na área nosocomial. Infelizmente, na maioria dos casos, essa podopatologia não é tratada no início dos sintomas, isso ocorre devido ao baixo índice de orientação e conscientização da população (RESENDE, 2015).

Essa doença é considerada um limitante profissional, principalmente para pacientes ligados a serviços alimentícios e profissionais na área da saúde, que apresentam alto risco para os pacientes que estão a sua volta devido ao elevado potencial de transmissão cruzada no ambiente hospitalar (CURSI et al., 2011).

Para o tratamento dessas onicomicoses, o método mais utilizado, no cotidiano clínico - hospitalar, é o uso de medicamentos via oral. Contudo, devido ao uso indiscriminado, e até mesmo inadequado, desses agentes, há relatos recentes de resistência fúngica. Este problema está diretamente ligado à utilização de medicamentos antifúngicos sem a detecção correta do patógeno, a fim de esclarecer a positividade ou negatividade da doença na região ungueal (ALMEIDA et al., 2009; COLOMBO; GUIMARÃES, 2007).

Atualmente, métodos alternativos, que visam diminuir os índices de resistência fúngica, já estão sendo discutidos para o tratamento dessa patologia. Uma das opções é a utilização de um equipamento com laser de baixa potência, apresenta eficácia comprovada dentro e fora do país, e se destaca por um custo benefício viável (RESENDE, 2015).

O propósito deste trabalho foi Verificar a importância da identificação correta dos microrganismos causadores das onicomicoses e seu tratamento adequado. Para isso foi feita uma revisão de literatura sobre infecções fúngicas ungueais. A busca foi realizada sobre o tema nas bases de dados eletrônicas como: Medline, Science Direct, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando descritores específicos, no período entre Janeiro e Julho de 2019.

Características e epidemiologia fúngica

Os microrganismos pertencentes ao reino fungi são diversos e complexos. Apresentam como características principais: células eucarióticas, heterotróficas, de exclusividade aeróbicas, reservas acumulativas de glicogênio, apresentam uma parede celular rígida e quitinosa, retículo endoplasmático, mitocôndrias, vacúolos citoplasmáticos, microtúbulos e ribossomos. Ainda, de acordo com sua morfologia, podem ser classificados em leveduriformes ou filamentosos (MOLINARO et al., 2009; QUEIROS et al., 2012).

Os dermatófitos são os principais causadores de onicomicose, cerca de 80 a 90%, secundariamente a eles vem as leveduras sendo de 5 a 17%, no entanto, e somente 2 a 12% dos casos são desencadeados por fungos filamentosos não dermatófitos (ARAUJO, et al 2003).

Em um estudo realizado, num hospital universitário do Rio de Janeiro, por Corsi e colaboradores (2010), após a análise de 1.295 exames micológicos de unha, foi demonstrado que desses 80/ 1.295 (6,17%) apresentavam dermatófitos em região ungueal e 154/ 1.295 (11,89%) foram positivos para a presença de fungos filamentosos não-dermatófitos.

Nos últimos tempos houve um aumento considerável de onicomicoses, esse fato, segundo Martins e colaboradores, (2009), é consequência, dentre outros fatores, de viagens internacionais, imunossupressão medicamentosa, nutrição parenteral, transplantes, imunossupressões adquiridas, utilização excessiva de

antimicrobianos, câncer e exposição ambiental de algumas profissões.

Alguns fungos são mais comumente encontrados em regiões geográficas específicas, por exemplo, o *Tricophyton concentricum* comumente encontrado em ilhas do sul do Pacífico e na Amazônia, *Epidermophyton floccosum* encontrado em vários países ao redor mundo e *Tricophyton Rubrum*, originário, principalmente, em regiões tropicais, mas que hoje pode ser encontrado, também, em países com temperaturas mais baixas como a Alemanha, onde outrora era raro (MARTINS et al, 2009).

Segundo Peres e colaboradores (2010), os fungos do grupo dermatófitos apresentam uma singularidade que é a produção de substâncias capazes de diminuir o processo inflamatório. Esse fato, segundo o autor, dificulta o organismo do hospedeiro identificar o agente agressor.

Aspectos clínicos das unhas e onicomicose

As onicomicoses podem acometer todas as unhas, das mãos ou dos pés, bem como destruir a estrutura ungueal (SEEBACHER et al.,2007).

O corpo da unha é uma estrutura composta de por três lâminas constituídas de 80% de queratina dura e 20% de queratina flexível. Essa estrutura, embriologicamente, deriva do ectoderma que nas fases futuras advindas da divisão celular por volta da 24ª semana do feto, formará cabelos e unhas (BASWAN et al., 2017).

O tecido da região matricial e do leito ungueal originalmente saudável e de coloração avermelhada, quando acometida por fungos, dá lugar a cores e texturas diferentes, como é o caso da melanoníquia, que é uma alteração na coloração normal das unhas para a cor marrom ou preta, podendo acometer todo o corpo da unha, ou somente uma de suas porções. Essa coloração, não característica das unhas, gera grande desconforto estético para os pacientes, fazendo com que recorra a produtos estéticos a fim de amenizar a situação. Arenas e colaboradores (2014) descreveram os microrganismos *Tricophyton Rubrum*, *Candida spp.* e *Scytalidium spp* como sendo os principais envolvidos nessa característica, que pode acometer até 40% dos pacientes com onicomicose (CURSI et al., 2011).

Já a Leuconíquia é caracterizada por estrias brancas que acometem unhas. Essas estrias podem ser em

decorrência de processos infecciosos ou não, pois, também podem ser observadas em pacientes com deficiências de vitaminas. A leuconiquia pode ser descrita como uma característica comum nas onicomicose ocasionadas por *Candida spp* e *Tricophyton Rubrum* (ARENAS et al., 2014).

Ainda, a onicólise, popularmente denominada pelo descolamento da unha, é um dos primeiros sinais do acometimento ungueal por fungos. Secundário a isso, observa-se onicorrexe, que se caracteriza por uma deformidade no processo de adesão intercelular devido à dissolução das junções desmossômicas (GOETTSMANN-BONVALLOT, 2003).

Ainda patologias sistêmicas crônicas, como a psoríase, podem acometer as unhas e apresentar sinais clínicos como descolamento, alteração da coloração normal das unhas, bem como aspecto de leuconiquia, tornando mais difícil o diagnóstico correto da onicomicose, sendo necessário exames laboratoriais complementares para que não ocorram erros no tratamento (GHANNOUN et al., 2017).

Diagnóstico laboratorial das onicomicoses

O exame para diagnóstico das onicomicose é de extrema importância para que haja identificação correta, e precisa, do fungo que está causando a patologia. Para tal, é muito relevante à coleta adequada do material, bem como a escolha do método que será realizado para distinguir o microrganismo, fatos esses que serão de grande relevância no sucesso do tratamento (ALMEIDA et al., 2009).

O Clipping ungueal, também denominado onicotomia, é o corte da borda livre do corpo da unha que será utilizada nas análises laboratoriais. Essa região, geralmente, está acometida por onicólise, tornando a retirada algo indolor ao paciente. Esse material, ao envio para o laboratório de microbiologia clínica, deve ser acondicionado em recipiente seco composto de material plástico flexível, como saco, ou sólido como placa de petri (NETO et al., 2009).

É muito importante ressaltar que seja realizada somente uma limpeza com água e sabão, na região de remoção do material biológico que será utilizado para análise, para que a amostra não seja afetada negativamente.

Calcofluor branco

Várias são as possibilidades de coloração para

identificação do patógeno. A técnica White, ou Branco, como também é conhecido, faz parte deste grupo de opções. Empregado em laboratórios para auxílio na identificação de micoses superficiais desde meados de 1984, se caracteriza pela adição de corante calcofluor branco a amostra junto de KOH. Essa técnica realiza uma mancha nesta, fazendo uma ligação aos polissacarídeos Beta 1-3 e Beta 1-4, sobrevivendo à celulose e quitina, realizando a fluorescência quando irradiado a luz UV possibilitando a identificação das hifas.

Para aquisição do resultado é necessário que, além deste composto químico, haja um microscópio de fluorescência para que aconteça a visualização, o que torna o custo do método inviável perto das demais possibilidades.

Hidróxido de potássio a 10%

Esse teste é um dos mais empregados para identificação de hifas de dermatófitos causadores de onicomicose, por apresentar baixo custo para realização e facilidade no desempenho da técnica. Trata-se de um teste realizado através do gotejamento de KOH (10%) sob a lâmina contendo a amostra retirada do corpo da unha acometida, em seguida é utilizado um microscópio óptico para a visualização da presença de hifas, conhecido como exame micológico direto (GHANNOUN et al., 2017).

Corante Schiff (pas)

A coloração histopatológica de Ácido Periódico de Schiff, ou Corante de Schiff, tem reação a grupos de aldeídos na parede celular fúngica que reagem produzindo uma mancha de cor magenta, permitindo a observação de hifas, pseudohifas, esporos e leveduras. O resultado é possível analisar em aproximadamente em 24 até 48 horas, o que torna rápida a identificação através desse método (ZANARDI et al 2008).

Cultura fúngica

Para identificação precisa do patógeno, a cultura fúngica, agregada ao teste de micologia direto, é de extrema importância. A análise do cultivo é feita através do crescimento do microrganismo, estimulado pelo meio de cultura escolhido, neste caso, opta-se pelos ágares Mysocel e Sabouraud, com ou sem adição de clorexidina (SOUZA et al., 2003).

Quando há divergências entre os exames laboratoriais, micológico direto e cultura fúngica, deve-se levar em consideração uma característica muito importante, o procedimento de coleta. Para que os resultados sejam os mais fiéis as características clínicas apresentadas pelo paciente o material coletado deve ser acondicionado em frasco estéril, de bordas rígidas, e o local não deve ser higienizado com soluções degermantes (LIMA et al 2007).

Medicamentos para terapia sistêmica e resistência fúngica

Os medicamentos utilizados via oral são frequentemente prescritos para pacientes acometidos por onicomicose, tanto em região dos pés quanto das mãos. A maior parte dos medicamentos indicados são eficientes, porém, apresentam alto risco de hepatotoxicidade, principalmente porque o fígado é um órgão primordial para a biotransformação das drogas, gerando problemas secundários ao tratamento (MEINERZ et al., 2007).

A exemplo da resistência bacteriana aos antimicrobianos, os fungos, também, vêm demonstrando resistência aos antifúngicos. Isso ocorre, dentre outros fatores, devido a utilização empírica do fármaco antifúngico e a não regularidade ao uso do medicamento no período de tratamento (VIERA, E. J., NASCIMENTO, B.C., 2017)

A resistência fúngica pode ocorrer de forma distinta. Tal fato pode acontecer por alterações metabólicas no microrganismo, mutações pontuais fazendo com que o antifúngico não encontre seu sítio de ação na célula, vias enzimáticas, onde há degradação do fármaco, amplificação e conversão gênica (recombinação), entre outras. Os fungos dermatófitos podem apresentar uma modificação de enzima alvo, esqualeno epoxidase, quando o paciente é submetido ao tratamento com terbinafina, uma expressão elevada de transportadores ABC e proteínas que estão interligadas ao estresse, resultando na degradação da droga (PERES et al., 2010).

Inativação fotodinâmica em onicomicose

Como alternativa ao tratamento antifúngico, que pode ser danoso ao paciente, o laser tem função terapêutica em várias patologias, infecciosas ou não, agindo na biomodulação do tecido e outros fins. A

sigla LASER é derivada das palavras “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, que tem o significado em português “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação” (LINS et al., 2010).

A inativação Fotodinâmica é uma terapia realizada com laser terapêutico de baixa intensidade com comprimento de onda de 660nm na cor vermelha e utilizando um agente fotossensibilizador neste caso da cor azul, sendo azul de metileno ou azul de toluidina na concentração de 0,1 mg mL. O laser deve ser utilizado com doses de 15 a 18 joules por centímetro quadrado, que tem o objetivo de interagir com as moléculas por transferência de elétrons gerando espécies reativas de oxigênio, por transferência de energia ao oxigênio, produzindo gás singlete. Como consequência a esta interação acontece a morte celular por oxidação diminuindo assim o risco de resistência fúngica pelo uso de antifúngico (MELO et al., 2012).

Ozonioterapia em onicomicose

A ação antimicrobiana do ozônio foi enfatizada no final do século XIX na França, a princípio como desinfetante de água, descoberto em 1839, por Schonbein enquanto se dedicava aos estudos da decomposição eletrolítica da água (LAPOLLI et al., 2003).

O gás ozônio tem sido uma alternativa aos medicamentos antimicrobianos no Brasil, e no mundo, em clínicas, ambulatórios e hospitais, a fim de proporcionar um efeito curativo para uma gama de pacientes.

Segundo o CRM, a técnica ainda está em período de experimentação, e por esse motivo, os profissionais regidos por este conselho seguem sem poder realizar a terapia como forma de tratamento, somente para embasamento teórico-científico (CFM nº 2.181/2018). Entretanto, os profissionais da enfermagem já obtiveram legalização da prática terapêutica para que possa atribuí-la na rotina curativa em seu ambiente de trabalho.

O ozônio é um gás natural, está presente em cerca de 90% na camada atmosférica. Atua como filtro, barrando os raios ultravioletas nocivos aos seres humanos. Apresenta índice elevado de instabilidade e é parcialmente solúvel em água, que se caracteriza na forma triatômica do oxigênio (SILVA et al., 2011).

A Ozonioterapia pode ser realizada de forma direta ou indireta, no tratamento contra os fungos, tanto na unha quanto no tecido epidérmico. O combate desses microrganismos, de forma direta, necessita de

um cilindro de gás de oxigênio medicinal que passará por uma transformação física em um equipamento chamado ozonizador. Após o processo, com o auxílio de uma mangueira, haverá transferência física do gás, modificado, até a região a ser tratada.

Já a alternativa indireta, dispõe de várias opções. Uma delas é a hidrozonioterapia, que realiza a liberação de ozônio na água, permanecendo o paciente, durante alguns minutos, com a região a ser tratada. Em ensaios realizados pelo Instituto de Engenharia Biomédica de São José dos Campos a eficácia da terapia foi comprovada in vitro após 45 de exposição da *Candida albicans* ao gás, com redução de 100% dos mesmos (ANDREANI et al., 2014).

Há ainda a opção de utilizar o óleo ozonizado. Esse, um óleo de girassol processado para que suas moléculas de oxigênio, pós-transformação atômica por recebimento de elétrons, reajam com ácidos graxos da fonte primária liberando espécies reativas de oxigênio. Essas serão liberadas diretamente sob os microrganismos causadores das onicomicoses, assim que forem aplicadas de forma tópica na região afetada (TEIXEIRA et al., 2013).

Conclusão

A podologia é uma profissão milenar, que atua no tratamento e prevenção de patologias que possam acometer os pés. As onicomicoses tendem a acometer mais esta região, e por esse motivo, é de extrema importância a colaboração dos profissionais formados na área para que haja intervenção precoce em casos de acometimento, assim como o diagnóstico precoce.

Na podologia, é restringido aos podólogos, a prescrição de antifúngicos via oral. Deste modo, o emprego de equipamentos físicos no tratamento se torna uma opção muito utilizada e cientificamente comprovada (CRBM, resolução 288).

Há muitos estudos sobre o emprego e eficácia destes equipamentos na rotina clínica de forma empírica, o que sugere uma maior explanação sobre o assunto cientificamente e consequente publicações.

Referências

ANA, A.R.M.M et al. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, n. 1, jan./mar., 2007.

ANDREANI, G. et al. Avaliação do efeito fungicida da água ozonizada e de Plantas medicinais sobre *Candida albicans*. **XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica – CBEB 2014**. P 1180.

ARENAS & RUIZ-Esmenjaud **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 79(2):225-232, mar./abr. 2004.

ARAUJO, A.J.G., BASTOS, O.M.P., SOUZA, M.A.J., OLIVEIRA, J.C. Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 78(4):445-455, jul./ago. 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/abd/v78n4/16905.pdf> > Acesso em 29 julho 2019.

ALMEIDA, L.M.M., SOUZA, E.A.F., BIANCHIN, D.B., SVIDZINSKI, T.I.E. Resposta in vitro de fungos agentes de micoses cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia. **An Bras Dermatol**. 2009;84(3):249-55.

BRASIL, K.W., PINHEIRO, R.L., PIMENTEL, I.C. Diagnóstico laboratorial de micoses superficiais e cutâneas: comparação dos métodos do hidróxido de potássio e do Calcofluor White. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 78(5):547-551, set./out. 2003. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v78n5/17549.pdf>> Acesso 29 julho 2019.

COLOMBO, A.L., GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 40(3):332-337, mai-jun, 2007 Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n3/16.pdf>> Acessado em 12 junho 2019.

CAMPANHA, A.M., TASCA, R.S., SVIDZINSKI, T.I.E. Dermatômicos: frequência, diagnóstico laboratorial e adesão de pacientes ao tratamento em um sistema público de saúde, Maringá-PR, Brasil. **Lat Am J Pharm**. 2007;26:442-8. Disponível em < http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/3/LAJOP_26_3_3_528557948Y.pdf> Acesso em 12 junho 2019.

CURSI, I.B. et al. Onicomicose por *Scytalidium* spp.: estudo clínico-epidemiológico em um hospital universitário do Rio de Janeiro, Brasil. **An Bras Dermatol**. 2011;86(4):689-93. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a10.pdf> > Acesso em 29 julho 2019.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA. **Diário Oficial da União**. Disponível em : <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05152018071000106. Acesso em 09 de Julho de 2019.

DI BERNARDO, L.; DANTAS, A. D. B. Métodos e técnicas de tratamento de água. **São Carlos: LDiBe Editora**, 2005. v. 2, 784 p.

FILLUS NETO J., TCHORNOBAY, A.M. Como o clipping pode auxiliar o dermatologista. **An Bras Dermatol**. 2009;84(2):173-6. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n2/v84n2a10.pdf>> Acesso em 11 julho 2019.

GOETTMANN-BONVALLOT, S. Clinical Types of onychomycosis. **Ann Dermatol. Ann Dermatol Venereol**. Dezembro de 2003; 130 (12 partes 2): 1237-43. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743110> > Acesso em 10 junho 2019.

MOREIRA LS, et al. Estudo da resistência aos antifúngicos de leveduras isoladas de candidúrias de um hospital de médio porte. **Revista Univap – revista.univap.br** São José dos Campos-SP-Brasil, v. 23, n. 43, dez. 2017. ISSN 2237-1753 Disponível em <<https://pdfs.semanticscholar.org/4f5e/6a23050ebc0b3f9c-5c9bc23cf4abdf4d6f26.pdf>> Acesso em 11 julho 2019.

MARTINS, E.A., et al. Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 40(5):596-598, set-out, 2007. Disponível em : <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n5/a22v40n5.pdf>>. Acesso em 24 agosto 2019.

MEINERZ, A.R.M., et al. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar . **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, n. 1, jan./mar., 2007 < <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n1/12.pdf> > Acesso em Junho de 2019.

MORENO-COUTIÑO, G.; TOUS-SAINT-CLAIRE, S.; ARENAS, R. Clinical, mycological and histological aspects of white onychomycosis. **Mycoses**. 2009; 53:144-7. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389073> > Acesso 29 junho 2019.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Disponível em www.mma.gov.br/clima/proteção-da-camada-de-ozonio/a-camada-de-ozonio Acesso em 13 de Setembro de 2019.

PERES, N.T.A, MARANHÃO, F.C.A., ROSSI, A., MARTINEZ-ROSSI, N.M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. **An Bras Dermatol**. 2010;85(5):657-67. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a09.pdf>> Acesso em 29 julho 2019.

PURIM, K.S.M., NIEHUES, L.P., FILHO, F.Q.T., LEITE, N. Aspectos epidemiológicos das micoses

dos pés em um time chinês de futebol **Rev Bras Med Esporte** _ Vol. 12, Nº 1 – Jan/Fev, 2006. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbme/v12n1/v12n1a04.pdf>> Acesso em 12 Junho 2019.

RESENDE, B.R. Onicomicoses e a terapia fotodinâmica . Disponível em < http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUB-D-A3PEB5/monografia_raquel.pdf?sequence=1> Acesso 29 junho 2019.

TEIXEIRA, L. R., et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 3, p. 794-799, 2013.