



**Universidade Federal de Juiz de Fora**

*Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde*

**NÚCLEO DE PESQUISA EM GASTROENTEROLOGIA**

**DÉBORA GABURRI**

**ONICOMICOSSES EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS:  
PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO**

**JUIZ DE FORA**

**SETEMBRO - 2007**

**ONICOMICOSSES EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS:  
PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO**

Trabalho apresentado para obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora, elaborado sob a orientação do Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli.

**MESTRANDA: DÉBORA GABURRI**

**ORIENTADOR: JÚLIO MARIA FONSECA CHEBLI**

**CO-ORIENTADOR: ALOÍSIO GAMONAL**

**JUIZ DE FORA**

**2007**

**TERMO DE APROVAÇÃO**

DÉBORA GABURRI

**ONICOMICOSSES EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS:  
PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO**

Trabalho aprovado para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira pela seguinte banca examinadora:

**Orientador:** Prof. Júlio Maria Fonseca Chebli, Doutor  
Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, setembro de 2007

**“Sonho que você sonha sozinho, é um sonho. Sonho que você sonha em conjunto, é realidade.” Miguel de Cervantes**

Agradecimentos:

A minha mãe querida que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos da minha vida

A meu pai por toda sua sabedoria e ajuda na realização desta tese

A Ana Karla minha irmã querida e ao Élon por todo apoio em todos os momentos, inclusive possibilitando minha especialização na Dermatologia

A Ana Beatriz, amor de sobrinha e luz de nossa família

Ao Dr Júlio Chebli por toda paciência e ensinamento que nos concedeu durante todos esses anos.

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
1.1- Doenças Inflamatórias Intestinais	6
1.1.1- Considerações Gerais	6
1.1.2- Aspectos Epidemiológicos	7
1.1.3- Etiopatogenia	8
1.1.3.1- Fatores Genéticos	11
1.1.3.2- Fatores Imunológicos	13
1.1.4- Tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais	15
1.2- Onicomicoses	20
1.2.1- Anatomia e Histologia da Unha	20
1.2.2- Epidemiologia das Onicomicoses	21
1.2.3- Etiologia das Onicomicoses	27
1.2.4- Formas Clínicas das Onicomicoses	30
1.2.5- Aspectos Imunológicos das Onicomicoses	34
1.2.6- Diagnóstico das Onicomicoses	34
<b>2- OBJETIVOS</b>	<b>38</b>
<b>3- MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>38</b>
<b>4- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>41</b>

## Resumo

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são representadas por duas principais entidades, a retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) e a doença de Crohn. Admite-se que fatores ambientais e distúrbios imunológicos associados à predisposição genética sejam a base do aparecimento das DII. Os imunomoduladores têm se mostrado úteis no tratamento de pacientes que se tomam dependentes ou se mostram refratários aos esteróides. As onicomicoses compreendem infecções fúngicas crônicas do aparelho ungueal. Os principais fungos responsáveis por esta infecção incluem dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. A onicomicose pode se desenvolver como consequência de imunossupressão. Tendo em vista os distúrbios imunológicos documentados nas DII, aliado ao uso freqüente de imunossupressores no tratamento destes doentes, nós conjecturamos que os pacientes com DII sejam mais susceptíveis a estas infecções ungueais. Nenhum estudo, até presente momento, examinou a prevalência das onicomicoses nos pacientes portadores de DII. Objetivo: Determinar a prevalência e identificar os possíveis fatores de risco para as onicomicoses nos pacientes com DII. Material e Métodos: Estudo caso-controle longitudinal realizado a partir de exames micológico direto e cultura para fungos. Foram registrados dados sócio-demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes. Amostras ungueais suspeitas foram coletadas durante 15 meses em 141 pacientes com DII (61 homens e 80 mulheres) e de um grupo controle de 100 pacientes sem DII (41 homens e 59 mulheres). Exames micológico direto e cultura para fungos foram realizadas em cada unha suspeita para diagnóstico diferencial das onicomicoses com demais onicodistrofias. A análise estatística foi realizada através dos testes do qui-quadrado e t de Student, considerando-se como diferença significativa o valor de  $p < 0,05$ . Este estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de Juiz de Fora. Resultados: Os 141 pacientes com DII incluíram 61 (43,3%) homens e 80 (56,7%) mulheres com média de idade  $40 \pm 13$  anos. O grupo controle incluiu 100 pacientes com média de idade de  $45,7 \pm 11$  anos sendo 41 (41%) homens e 59 (59%) mulheres. A média de idade do grupo controle foi significativamente superior ao grupo com DII ( $45,7 \pm 11,5$  vs.  $40 \pm 13,1$  respectivamente,  $P = 0,001$ ). Por outro lado, os pacientes com DII

eram mais freqüentemente de zona rural que os controles ( $P= 0,003$ ). As demais variáveis sócio-demográficas foram similares em ambos os grupos.

Em comparação aos controles, os pacientes com DII possuíram uma maior proporção de onicomicoses (16,3% vs. 6%, respectivamente,  $P <0,05$ ). Os fatores de risco predisponentes nos pacientes com DII para onicomicose foram maior idade ( $P =0,02$ ) e menor contagem de leucócitos durante o tratamento com azatioprina (AZA) ( $P=0,04$ ). Quando consideramos os patógenos de maior prevalência, os dermatófitos (76,2%) predominaram amplamente sobre leveduras (19%) e fungos filamentosos não dermatófitos. Conclusões: A prevalência das onicomicoses nos pacientes com DII foi relativamente alta (16.3%). Os fatores de risco associados com infecções ungueais incluíram, idade mais avançada e menores níveis de leucócitos durante terapia com AZA. Desta forma, DII deve ser incluída nos fatores de risco predisponentes para onicomicose.

Palavras Chave: onicomicoses, doença inflamatória intestinal, prevalência, fatores de risco.

## 1- Introdução

### 1.1- Doenças Inflamatórias Intestinais

#### 1.1.1- Considerações Gerais

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são representadas por duas principais entidades, a retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) e a doença de Crohn (DC) (Sandborn, W. J., Tremaine, W. J., Wolf, D. C. *et al.*, 1999). Ambas possuem características clínicas e patológicas distintas, algumas vezes superpostas, porém sua etiologia e sua patogênese permanecem desconhecidas até o momento, embora várias pesquisas estejam buscando seu esclarecimento. Alguns autores chegaram a considerar que a DC e a RCUI fossem expressões diferentes de uma mesma doença, influenciadas por fatores ambientais, mas a tendência atual é admitir que se tratem de duas diferentes entidades que possuem muitos aspectos semelhantes (Lashner, B. A., 1995). A DC pode afetar qualquer setor do tracto gastrointestinal, embora seja mais comum na região ileocecal. Caracteristicamente existe nesta afecção, uma inflamação transmural, sendo observado durante seu curso clínico, períodos de recorrência e remissões espontâneas (Shanahan, F., 2002). Por outro lado, na RCUI o quadro se restringe à mucosa retal e colônica (Farrell, R. J., Peppercorn, M. A., 2002). As DII, quando não controladas, podem acarretar um sério prejuízo da qualidade de vida dos pacientes afetados, decorrente das flutuações imprevisíveis dos sintomas, do absenteísmo ao trabalho, da necessidade do uso de drogas de custo elevado ou de cirurgias ou ainda de cuidados multidisciplinares (Friedman, S., 2004).

#### 1.1.2- Aspectos Epidemiológicos



Embora a incidência e prevalência da RCUI e da DC comecem a se estabilizar em países com alta incidência como a América do Norte e o norte da Europa, elas continuam a crescer em áreas de baixa incidência como o sul da Europa, Ásia, e países em desenvolvimento (Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J., 2002; Loftus, E. V. J., 2004). Enquanto nos Estados Unidos da América do Norte 1,4 milhões e na Europa 2,2 milhões de pessoas sofrem de DII, a prevalência da DC na América do Norte varia de 26,0 a 198,5 casos por 100.000 habitantes e a da RCUI de 37,5 a 229 por 100.000 habitantes; já a incidência da DC varia de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 habitantes-ano e a da RCUI de 2,2 a 14,3 casos por 100.000 habitantes-ano. A incidência da DC na Europa varia de 0,7 a 9,8 casos por 100.000 pessoas-ano e a da RCUI de 1.5 to 20.3 casos por 100,000 habitantes-ano.

(Loftus, E. V. J., and William J. Sandborn. , 2002; Loftus, E. V. J., 2004). Na Ásia, Japão e América do Sul, tanto sua incidência como prevalência são tidas como reduzidas (Yang, S. K., Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J., 2001). As DII podem ocorrer em qualquer idade, mas um pico de maior incidência ocorre entre os 15 e os 30 anos, havendo um segundo pico dos 50 aos 80 anos de idade (Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R. *et al.*, 1996). Ambas as doenças apresentam variável prevalência em diferentes raças, sendo mais comuns em judeus que em outras etnias (Evans, J. G., Acheson, E. D., 1965). Os estudos epidemiológicos atuais indicam que as DII ocorrem em pessoas susceptíveis, possivelmente devido à anormalidades genéticas, resultando em alterações na função da parede intestinal, fazendo com que fatores ambientais, atuando em idades precoces, façam com que as mesmas se manifestem em adolescentes ou em adultos jovens, na maioria dos casos. Fatores secundários

alteram a expressão, gravidade e o grau de recorrência da doença, tendo sido demonstrado em estudos realizados em gêmeos univitelíneos, a maior evidência da influência dos fatores genéticos na DC que na RCUI (Cortot, A., Gower-Rousseau, C., Colombel, J. F., 1991). No Brasil não temos conhecimentos amplos sobre sua epidemiologia, embora os primeiros estudos sobre o comportamento das DII, tenham sido divulgados em 1998, onde se demonstrou pela primeira vez o grande crescimento da incidência da DC a partir da segunda metade do século XX (Gaburri, P. D., Chebli, J. M., De Castro, L. E. *et al.*, 1998). Subsequentemente, o aumento das DII, particularmente da DC foi confirmado no Brasil nos últimos anos (Souza, M. H., Troncon, L. E., Rodrigues, C. M. *et al.*, 2002).

### 1.1.3- Etiopatogenia

Apesar de grandes avanços nos estudos de biologia molecular e celular, as tentativas de explicar o mecanismo das DII ainda se baseiam em hipóteses, acreditando-se que haja uma interação de fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e imunológicos. Em 1997, três teorias foram elaboradas para tentar explicar a etiologia das DII (Sartor, R. B., 1997): 1) uma reação inflamatória a uma infecção intestinal persistente; 2) a ocorrência de um defeito na barreira da mucosa intestinal; 3) uma resposta imune anormal aos antígenos presentes normalmente na luz intestinal. Ao mesmo tempo, um rápido avanço ocorreu no conhecimento da relação da mutação de alguns genes com a ocorrência das DII, tornando sugestivo que fatores genéticos possam auxiliar na determinação do fenótipo clínico, das complicações extraintestinais, da resposta ao tratamento e da toxicidade das medicações empregadas em seu controle (Sartor, R. B., 2003). A última década do século XX foi marcada por grandes avanços nas pesquisas sobre as DII, tanto na compreensão dos aspectos básicos da doença como no

desenvolvimento de novos recursos utilizados em seu tratamento. Por outro lado, diversos fatores ambientais têm sido vinculados à ocorrência das DII. O fumo representa um dos mais evidentes, pois é freqüente a eclosão da RCUI após o abandono ao hábito do tabagismo, e é evidente a sua participação como fator de risco no desenvolvimento, bem como sua influência negativa na evolução da DC (Johnson, G. J., Cosnes, J., Mansfield, J. C., 2005). Ao mesmo tempo, embora a princípio, a apendicectomia parecia capaz de exercer um fator protetor contra a RCUI sem nenhuma influência na DC (Franceschi, S., Panza, E., La Vecchia, C. *et al.*, 1987), estudos recentes, em uma análise de regressão logística, indicam que a apendicectomia representa um fator de risco para a DC e possui um modesto papel protetor contra a RCUI (Firouzi, F., Bahari, A., Aghazadeh, R. *et al.*, 2005). Os contraceptivos orais foram tidos como possíveis fatores relacionados ao surgimento das DII. Uma meta-análise avaliando o papel dos mesmos com relação à etiologia das DII, demonstra uma modesta associação entre seu uso e o desenvolvimento da RCUI e da DC (Godet, P. G., May, G. R., Sutherland, L. R., 1995). A correlação das DII com agentes infecciosos tais como o vírus do sarampo, da caxumba, Epstein-Barr, (Nielsen, S. E., Nielsen, O. H., Vainer, B. *et al.*, 2002) e o *Mycobacterium paratuberculosis* permanece ainda a carecer de novos estudos, que permitam sua comprovação (Thompson, N. P., Montgomery, S. M., Pounder, R. E. *et al.*, 1995). Outro aspecto ventilado com muita ênfase no passado foi a possível influência de fatores emocionais no surgimento das DII bem como em suas reativações, quando a doença se encontrasse em remissão. Dados recentes sugerem que a inflamação gastrointestinal induzida pelas emoções, pode ser mediada através das modificações na função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e por mudanças nas interações entre bactérias e a

mucosa, assim como através da ativação dos mastócitos da mucosa intestinal, além de outros mediadores tais como o fator liberador de corticotrofina (FLC) (Mawdsley, J. E., Rampton, D. S., 2005). A influência do estilo de vida também foi cogitada como de possível influência no surgimento das DII bem como em suas reativações, com impacto negativo sobre o bem estar dos doentes (Joachim, G., Milne, B., 1987). Um estudo realizado com doentes em fase de remissão por mais de 5 anos demonstrou que aqueles vivendo prolongados períodos de estresse, tiveram um grau de recorrência de 90% comparados a 40% dos que viviam sob estilo de vida tranqüilo (Hollander, D., 2003). Vários mediadores tais como peptídeo intestinal vasoativo, fator de necrose tumoral alfa, (TNFalfa), proteínas por choque térmico, glucocorticóides e catecolaminas foram identificados como intermediários dessa ação. O estresse aumenta a permeabilidade dos mastócitos intestinais e das células de Paneth que sintetizam o mRNA do gene NOD2, admitindo-se que uma interação cérebro-intestino por via neural, hormonal e através de citocinas, pode diminuir os fatores protetores da mucosa e aumentar a permeabilidade a antígenos luminiais que atravessariam o epitélio e chegariam às células imunologicamente ativas da mucosa, parecendo assim que o estresse teria um papel relevante na exacerbação e acentuação da inflamação nas DII através da interação do sistema nervoso central e do intestino (Hollander, D., 2003). Nos últimos anos, cresce a tendência a se considerar que as DII sejam a consequência da ação de bactérias entéricas não patogênicas, capazes de induzir e perpetuar uma inflamação pronunciada na mucosa intestinal, em pessoas geneticamente susceptíveis, com imunoregulação defeituosa e uma função inadequada da barreira intestinal (Sartor, R. B., 2005). Existe ainda uma tendência a se admitir que as DII não sejam causadas por apenas um fator ou uma única causa, mas por uma multiplicidade de fatores que

surgem ao mesmo tempo, interagindo de forma complexa no intestino por períodos muito longos e se prolongando por toda a vida (Fiocchi, C., 2005). Apesar da grande variedade de manifestações clínicas e evoluções distintas, é provável que todos os pacientes com DII compartilhem os mesmos mecanismos da inflamação que são mediados pelos mesmos fatores predisponentes e desencadeadores do processo inflamatório.

#### 1.1.3.1- Fatores Genéticos

A evidência da participação de fatores genéticos encontra base em várias observações. As investigações até hoje realizadas demonstram que as DII são poligênicas e multigênicas com penetrância incompleta. Considerável progresso tem sido alcançado na última década no estudo da genética das DII. Dados epidemiológicos notavelmente em gêmeos homocigóticos, têm demonstrado forte evidência da importância dos fatores genéticos particularmente na DC (Tysk, C., Lindberg, E., Jarnerot, G. *et al.*, 1988) (Satsangi, J., Morecroft, J., Shah, N. B. *et al.*, 2003). Em 1999, a possibilidade de localização de genes predisponentes nos cromossomos 12 e 16 foi aventada (Hugot, J. P., Zouali, H., Lesage, S. *et al.*, 1999). Constatou-se que as regiões de susceptibilidade às DII estão localizadas nos cromossomos 16 (DII 1), 12 (DII 2) e 6 (DII 3) e mais recentemente foi descoberta uma significativa associação da DC e o gene NOD2/CARD15, mas outros estudos se fazem necessários para reforçar a ligação daquela doença com mutações dos genes citados e investigar outras variantes de genes candidatos a predispor ao desenvolvimento das DII (Zouiten, M. L., Khalfaoui, T., Boubaker, J. *et al.*, 2004). Também a localização das lesões tem uma forte tendência a ocorrer nas mesmas partes do intestino, seja no íleo ou no cólon, em membros da

mesma família (Bayless, T. M., Tokayer, A. Z., Polito, J. M., 2nd *et al.*, 1996). Embora uma simples alteração genética possa desenvolver uma das DII em animais em laboratório, vários genes parecem contribuir para a expressão fenotípica em humanos (Roth, M. P., Petersen, G. M., McElree, C. *et al.*, 1989). O primeiro grande estudo do genoma humano realizado na DC, foi desenvolvido em Paris em 1996 (Hugot, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C. *et al.*, 1996). Tornou-se cada vez mais clara a evidência de que fatores genéticos e ambientais parecem interagir, não apenas para criar a susceptibilidade à doença mas, também interferindo no seu comportamento e evolução, assim como na sua resposta terapêutica. Ficou bem caracterizado que uma história familiar é o mais forte fator de risco para a ocorrência da DC, que próximo de 50% dos doentes com DC têm uma mutação no gene NOD2 e que estas últimas mutações são associadas com doença ileal, idade mais precoce de aparecimento da doença e ausência de doença colônica (Lesage, S., Zouali, H., Cezard, J. P. *et al.*, 2002; Mascheretti, S., Schreiber, S., 2005). Por outro lado, um outro estudo concluiu que as mutações NOD2/CARD15 estão associadas com DC ileal mas não freqüentemente fibrosante e estenosante (Lakatos, L., Lakatos, P. L., Willheim-Polli, C. *et al.*, 2004). Outras investigações têm avaliado a relação de certos haplotipos de antígenos leucocitários humanos (HLA) associados a formas agressivas e extensas de RCUI influenciando intensamente na ocorrência de manifestações extra-intestinais como a uveíte e várias formas de artrites. Estes estudos têm demonstrado que o antígeno HLA-DR2 é associado com a RCUI, enquanto os HLA-A2, HLA-DR1 e DQw5 às manifestações extra-intestinais da DC (Danze, P. M., Colombel, J. F., Jacquot, S. *et al.*, 1996). Também, a demonstração de que o sistema cinina-calicleína é capaz de desempenhar um papel patogênico importante no desenvolvimento das DII foi

experimentalmente verificado (Dela Cadena, R. A.,Laskin, K. J.,Pixley, R. A. *et al.*, 1991). Adicionalmente, conseguiu-se mostrar uma associação dos genes do TNF- $\alpha$  e dos antagonistas dos receptores da interleucina-1 à ocorrência das DII. Embora muitos aspectos em relação às funções e expressões dos genes ainda necessitem ser esclarecidos, a identificação do gene IBD1 no cromosoma 16 como NOD-2 é inquestionavelmente uma importante descoberta científica, havendo grande otimismo que a partir desta descoberta venham resultar importantes aplicações clínicas significativas (Satsangi, J.,Morecroft, J.,Shah, N. B. *et al.*, 2003).

#### 1.1.3.2– Fatores Imunológicos

Grandes avanços têm ocorrido nos últimos anos na compreensão do papel do sistema imunológico na patogênese das DII. Em conseqüência, vários medicamentos ganharam considerável espaço no tratamento das DII, levando alguns autores a empregar o termo *Imunoterapia*, para o uso de drogas que atuam reduzindo a ação dos mediadores pró-inflamatórios, os quais intensificam a atividade do processo. O mais recente exemplo deste fato é comprovado com o uso dos inibidores do TNF- $\alpha$  e seus excelentes resultados em promover a regressão da inflamação, bem como o fechamento de fístulas na DC, com uma ação menos intensa na RCUI (Kaser, A.,Mairinger, T.,Vogel, W. *et al.*, 2001; D'haens, G. D., 2003; Colombel, J. F., Loftus, E.V., Jr., Tremaine, W. J. Et Al., 2004; Lichtenstein, G. R.,Yan, S.,Bala, M. *et al.*, 2005). A barreira imunológica da mucosa intestinal constitui um importante meio de defesa do organismo contra antígenos intra-luminais, não só integrantes dos resíduos de alimentos ingeridos, mas de células das partes mais altas do tubo digestivo, além dos microorganismos que habitam sua luz e a razão pela qual apenas algumas pessoas desenvolvem DII poderia

se dever ao fato de que a resposta imunológica da mucosa é uma resposta de supressão e auto-regulada, representada por três únicos fenômenos: 1) tolerância oral à entrada de vários antígenos; 2) inflamação crônica controlada; 3) produção local de IgA secretória (Plevy, S. E., 2002). A destruição deste sistema intensamente controlado nas pessoas saudáveis, pode levar a uma inflamação prolongada da mucosa representada pelas DII. Toda a superfície da mucosa intestinal e as estruturas linfóides encontradas na parede do intestino, formam partes de um sistema imune comum com comportamento diferenciado da resposta imune sistêmica. O epitélio da mucosa intestinal, situado sob o glicocálix, constituído de glicoproteínas complexas e mucina, recobre todo o tecido linfóide difusamente distribuído em sua extensão, fazendo do intestino o maior órgão linfóide do organismo, abrigando mais de  $10^{12}$  linfócitos e produzindo mais anticorpos, representados pela imunoglobulina A (IgA) que qualquer outro órgão (Plevy, S. E., 2002). A barreira mucosa impede que vírus e bactérias atinjam o sistema linfóide logo abaixo, na lâmina própria. A integridade da junção dos enterócitos pode ser comprometida nas DII resultando na quebra da barreira mucosa, o que permitiria a passagem de conteúdo luminal à lâmina própria (Madara, J. L. E. A., 1990). Fatores citoprotetores são atuantes como os fatores transformadores de crescimento alfa e beta, o fator de crescimento epidérmico, o fator de crescimento dos queratinócitos, as Interleucinas (IL-10), (IL-11), os peptídeos, o hormônio de crescimento, todos contribuindo para a integridade e recuperação da mucosa durante a inflamação (Goke M, Dk., P., 1996). Os linfócitos intra-epiteliais expressam CD8 e são citotóxicos, tendo como alvo principal as células que sofreram alguma forma de agressão. Os linfócitos da lâmina própria são heterogêneos e embora a maioria secrete IgA, mais da metade desta população é representada por linfócitos T, linfócitos B,



macrófagos e células dendríticas. Citocinas produzidas pelos linfócitos T helper CD4<sup>+</sup> na lâmina própria exercem um papel fundamental na regulação da resposta imune no intestino (Leach, M. W., Bean, A. G., Mauze, S. *et al.*, 1996). Os linfócitos T helper 1 produzem as citocinas inflamatórias interferon- $\gamma$  e IL-2, enquanto os T helper 2 produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Estas citocinas estimulam os linfócitos B à produção de anticorpos. Os macrófagos e as células dendríticas têm um papel crucial na resposta imune das células T. Entretanto, um t $\hat{e}$ nue equil $\hat{e}$ brio existe entre os fatores pr $\hat{o}$ -inflamat $\hat{o}$ rios e os antiinflamat $\hat{o}$ rios no sistema imune da mucosa normal. Se este equil $\hat{e}$ brio for quebrado, o resultado poder $\hat{a}$  ser o aparecimento das DII. Em vista das evid $\hat{e}$ ncias, de uma atividade marcante do sistema imune da mucosa intestinal no desenvolvimento da inflama $\hat{c}$ o, v $\hat{a}$ rias tentativas terap $\hat{e}$ uticas t $\hat{e}$ m sido aplicadas no sentido de reduzir a atividade dos fatores pr $\hat{o}$ -inflamat $\hat{o}$ rios.

#### 1.1.4– Tratamento das Doen $\hat{c}$ as Inflamat $\hat{o}$ rias Intestinais

Os objetivos do tratamento s $\hat{a}$ o dirigidos a induzir e manter a remiss $\hat{a}$ o dos sintomas e da inflama $\hat{c}$ o da mucosa a fim de promover uma melhor qualidade de vida (Kornbluth, A., Sachar, D. B., 2004). Os medicamentos mais comumente empregados em seu tratamento incluem os aminosalicilatos (sulfassalazina, mesalamina, olsalazina, balsalazida), os corticoster $\hat{o}$ ides, tanto orais como t $\hat{o}$ picos e parenterais, os imunomoduladores como a azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), o metotrexate, antibi $\hat{o}$ ticos como o metronidazol e a ciprofloxacino (Thukral, C., Travassos, W. J., Peppercorn, M. A., 2005) e mais recentemente de anticorpos monoclonais contra citocinas pr $\hat{o}$ -inflamat $\hat{o}$ rias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). A diversidade de medica $\hat{c}$ o $\hat{e}$ s se deve  $\hat{a}$  variedade de formas cl $\hat{i}$ nicas mais ou menos

graves e que necessitam esquemas terapêuticos diversos. Em virtude das DII se estenderem por longo tempo em sua evolução e, às vezes, por toda a vida dos pacientes, tem se buscado o uso de medicamentos que tenham boa eficácia e, ao mesmo tempo, melhor tolerância. Por outro lado, os pacientes com doença mais grave e extensa têm maior risco de desenvolverem complicações graves (Gryboski, J. D., Spiro, H. M., 1978). Os corticosteróides, embora ofereçam rápida melhora clínica e bem estar aos pacientes, têm pouca eficácia na cicatrização das lesões da mucosa (Modigliani, R., Mary, J. Y., Simon, J. F. *et al.*, 1990). Já na DC, são incapazes de manter a remissão da doença, a longo prazo, na maioria dos casos (Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, J. T., Jr. *et al.*, 1979; Ferguson, A., Campieri, M., Doe, W. *et al.*, 1998). Ainda mais, em cerca de 50% dos casos produzem cortico-dependência ou refratariedade à sua ação terapêutica (Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N. *et al.*, 2000). Os imunomoduladores têm se mostrado úteis no tratamento de pacientes que se tornam dependentes ou refratários aos corticosteróides (Kornbluth, A., Sachar, D. B., 2004). A AZA (Firouzi, F., Bahari, A., Aghazadeh, R. *et al.*) é convertida por via não enzimática a 6-MP após sua administração oral. A 6-MP é então inativada pela tiopurinametiltransferase (TPMT) que a transforma em 6-metilmercaptipurina, como também pela xantino-oxidase tornando-a o ácido 6-tio-úrico, ou ainda é ativada por sucessivas mudanças metabólicas que terminam com a formação da 6-tioguanina (6-TGN) (Lennard, L., 1992). A 6-MP e a AZA são tiopurinas que representam pré-drogas inativas, as quais sofrem extensa metabolização no organismo, resultando na formação de vários metabólitos ativos como a 6-TG e a 6-metilmercaptipurina (6-MMP). Embora existam três vias que conduzam a esta transformação, a mais importante é a representada pela TPMT que conduz à formação do produto ativo que é a 6-TG. Cerca

de 0,3% das pessoas, têm baixa atividade da TPMT, 11% têm atividade intermediária ou normal, 89% tem atividade normal ou elevada, e esta variação é condicionada geneticamente, levando a diferentes graus de atividade enzimática, e à produção de níveis diferentes de 6-TG, resultando em grau de resposta terapêutica e de efeitos colaterais variáveis (Weinshilboum, R. M., Sladek, S. L., 1980). Recentemente, propostas já vêm sugerindo a dosagem no sangue da 6-TG para o controle do tratamento das DII com AZA ou 6-MP buscando não só a constatação de sua concentração ideal, como também a redução do risco de efeitos mielossupressores, um dos efeitos colaterais mais comumente observados com esses análogos da tiopurina (Goldenberg, B. A., Rawsthorne, P., Bernstein, C. N., 2004). Níveis de 6-TG maiores que  $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrócitos podem ser associados com melhor resposta que em pacientes com níveis mais baixos. A hepatotoxicidade é associada com níveis elevados de 6-MMP (Kornbluth, A., Sachar, D. B., 2004). A eficácia terapêutica destas drogas requer de 4 a 8 semanas para ocorrer (Sandborn, W. J., Tremaine, W. J., Wolf, D. C. *et al.*, 1999) podendo este prazo se estender por até três meses (Present, D. H., Korelitz, B. I., Wisch, N. *et al.*, 1980). O fato de uma pessoa em cada 300 apresentar níveis baixos de TPMT, faz surgir no sangue das mesmas, níveis elevados de 6-TG e em consequência crescer o risco de mielossupressão, uma das mais comuns consequências adversas do uso da AZA, o que representa uma outra razão para alguns autores sugerirem a dosagem dessa enzima como forma de prever o risco dessa reação indesejável, podendo orientar o uso de doses menores em tais pacientes (Dubinsky, M. C., 2003). Recentemente, vários estudos propõem a dosagem no sangue da 6-TG para o controle do tratamento das DII com AZA ou 6-MP buscando não só a constatação de sua concentração ideal, como também a redução do risco de efeitos

mielossupressores, um dos efeitos colaterais mais comumente observados com esses análogos da tiopurina (Goldenberg, B. A., Rawsthorne, P., Bernstein, C. N., 2004). Outro de seus benefícios, no tratamento da DC, é que os imunomoduladores são capazes de promover o fechamento de fístulas e levar à remissão da atividade inflamatória daqueles pacientes que não respondem ao uso de corticosteróides ou aos 5-aminosalicilatos. Portanto, seu uso se recomenda mais comumente: a) para promover a remissão da atividade da doença; (Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. *et al.*, 2000) b) nos doentes cortico-dependentes, incapazes de se manterem em remissão sem o uso dos corticosteróides; e nos cortico-refratários, que não respondem aos corticosteróides, apesar do seu uso em doses ótimas; (Rosenberg, J. L., Levin, B., Wall, A. J. *et al.*, 1975; Sandborn, W. J., 2000) c) na ocorrência de fístulas na DC para tentar o seu fechamento (Present, D. H., Korelitz, B. I., Wisch, N. *et al.*, 1980) (Candy, S., Wright, J., Gerber, M. *et al.*, 1995) d) nos doentes com atividade inflamatória acentuada (Bonis, P. A. L., Macdermott, R. P., 2004) e) na prevenção de recidiva após ressecções intestinais (Hanauer, S. B., Korelitz, B. I., Rutgeerts, P. *et al.*, 2004). A 6-MP e a AZA tiveram seu emprego aumentado significativamente nos últimos anos, tendo um estudo realizado na última década do século XX, com gastroenterologistas pediátricos, demonstrado o aumento da sua utilização de 27% para 93% no período de 1990 a 2000 (Jacobstein, D. A., Baldassano, R. N., 2005). A AZA, na dose de 2 a 3 mg/kg/dia e a 6-MP de 1 mg/kg/dia, têm sido empregadas com o objetivo de reduzir ou eliminar o emprego dos corticosteróides nos doentes com DII, em razão dos sérios efeitos colaterais que resultam do uso prolongado dos mesmos, e que representam o maior impedimento para seu uso em doenças como as DII, que exigem terapêutica medicamentosa prolongada. (Katz, J. A., 2004). Em adição, vários estudos têm demonstrado a eficácia da 6-MP e da

AZA em induzir e manter a remissão das DII (Markowitz, J., Rosa, J., Grancher, K. *et al.*, 1990; Ewe K., Press A.G., Singe C.C., 1993; Candy, S., Wright, J., Gerber, M. *et al.*, 1995; Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H. *et al.*, 1995). No Centro de DII do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), a AZA é freqüentemente empregada como imunomoduladora, não só por sua eficácia nos casos mais graves, mas por ser fornecida gratuitamente aos pacientes, pela Secretaria Municipal de Saúde, por portaria específica do Ministério da Saúde – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS, nº 858 de 04 de Novembro de 2002.

## 1.2- Onicomicoses

Onicomicoses compreendem infecções fúngicas crônicas do aparelho ungueal constituindo-se em uma das principais queixas nos ambulatórios de Dermatologia.

### 1.2.1- Anatomia e Histologia da Unha

Anatomicamente, a lâmina ungueal é formada por placa queratinizada de células córneas, retangular e convexa, aderidas firmemente ao leito ungueal. As porções laterais não se aderem com a mesma firmeza, o que se denomina onicólise (descolamento lâmina ungueal do seu leito) fisiológica (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000). A lâmina ungueal é formada por corneócitos que são células cornificadas mortas resultantes do achatamento, fragmentação do núcleo e da condensação das células basais da matriz. A lâmina ungueal é constituída da raiz, lúnula, parte proximal e borda livre. A lúnula é porção mais distal da matriz, é a porção esbranquiçada em forma de crescente que se projeta por baixo da lâmina ungueal proximal. A parte proximal constitui a maior parte da unha visível. A borda livre é lisa e irregular e não se adere aos tecidos subjacentes. Distalmente, se separa do leito no hiponíquio que é extensão da epiderme volar, que avança sob a lâmina ungueal e termina adjacente ao leito ungueal. O epitélio desse leito se estende da matriz ao hiponíquio, a queratinização se processa sem camada granulosa, estando presente apenas onde a lâmina ungueal se separa do hiponíquio. O eponíquio é a porção dorsal da dobra ungueal proximal, é formado na parte proximal da unha pela epiderme dorsal do dedo e sua camada córnea é denominada de cutícula. A derme é aderida ao perióstio através de fibras colágenas verticais. O leito ungueal possui duas ou três camadas de células e é desprovido de tecido adiposo ou outros apêndices exceto

glândulas sudoríparas écrinas. Os capilares se orientam no sentido longitudinal e a termorregulação é exercida por numerosos glômus (Goodman, G. J., Nicolopoulos, J., Howard, A., 2002; Greg J Goodman, J. N., Anne Howard, 2002).

#### 1.2.2- Epidemiologia das Onicomicoses

Onicomicoses, unha das unhas ou tinea unguium são os termos usados para designar a infecção fúngica das unhas. Os principais fungos responsáveis por esta infecção incluem dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos (Fukata, M., Michelsen, K. S., Eri, R. *et al.*, 2005).

Diversos fatores influenciam a sua epidemiologia, particularmente o clima, fatores geográficos, imunidade do hospedeiro, patogenicidade do agente infeccioso (Burnham, J. M., Shults, J., Semeao, E. *et al.*, 2004), grupo de pacientes estudados e metodologia usada (Hay, R. J., 2001).

As onicomicoses ocorrem em todos os níveis sociais (Cristey, J. T., 1998) e são responsáveis por 40 a 50% das desordens ungueais e 33% das infecções do aparelho ungueal (Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003; Scher, R. K., Baran, R., 2003). Representam 10 a 30% das dermatofitoses e sua incidência é de cerca de 2% da população mundial (Summerbell, R. C., Kane, J., Kraiden, S., 1989; Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999; Scher, R. K., Baran, R., 2003; Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. *et al.*, 2005). Na faixa etária entre 40 e 60 anos sua incidência aumenta para 15 a 20% (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989; Faergemann, J., Baran, R., 2003; Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003; Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003) e naqueles acima de 60 anos pode superar os 60% (Scher, R. K., Baran, R., 2003), sendo rara na infância (Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999). Nas faixas etárias entre 10 e 18 anos, 19 e 30 anos, e acima de 60

anos sua incidência é respectivamente de 1,1%, 2,9% e 28,1% (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005). Ainda não se sabe se a idade aumenta a susceptibilidade à infecção ou apenas se existe aumento da exposição aos fungos com passar dos anos (Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003), por outro lado, acredita-se que o crescimento rápido das unhas das crianças dificulte a instalação dos fungos (Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999). Resultados preliminares do estudo EUROO (European Onychomycosis Observatory) mostraram maior prevalência no sexo masculino, sendo mais da metade acima dos 46 anos e 30% acima dos 60 anos (Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade De Chauvin, M. *et al.*, 2005).

A maioria dos estudos mostra uma maior prevalência no sexo masculino (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000; Weinberg, J. M., Scheinfeld, N. S., 2003), contudo um estudo espanhol (Sais, G., Jucgla, A., Peyri, J., 1995), realizado em meados da década passada, evidenciou predomínio no sexo feminino enquanto em um estudo escocês (Roberts, D. T., 1992), a frequência em ambos os sexos foi semelhante, o que sugere que fatores culturais, climáticos, ocupacionais possam interferir na sua epidemiologia (Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999). Curiosamente, a avaliação de possível associação com grupo sanguíneo ABO, mostrou que portadores do tipo A são mais predispostos às dermatofitoses e à sua cronicidade (Ahmed, A. R., Schreiber, P., Ajello, J. *et al.*, 1985).

As unhas dos pés são afetadas com maior frequência devido à maior exposição à traumas, compressões, uso de sapatos fechados, menor higiene, ao fato de seu crescimento ser 50 a 66% mais lento comparado com as unhas das mãos (Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade De Chauvin, M. *et al.*, 2005), além da associação com tinas dos pés na maioria dos casos. O uso de sapatos fechados devido, principalmente, à



umidade, cria habitat ideal ao desenvolvimento dos fungos, além do trauma repetido que as unhas sofrem pelos sapatos favorecer a penetração dos microorganismos (Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999). Tinhas dos pés e onicomicose podem ser consideradas uma penalidade da civilização moderna (Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R. *et al.*, 1999). Naquelas causadas por fungos dermatófitos, em 80% casos o grande artelho é o acometido (Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Estudo espanhol demonstrou que a infecção do primeiro pododáctilo foi 4 vezes superior que dos quirodáctilos (Sais, G., Jucgla, A., Peyri, J., 1995). Enquanto no estudo escocês esta freqüência foi sete vezes superior (Roberts, D. T., 1992).

O Projeto Achilles foi o maior estudo de prevalência das doenças dos pés realizados na Europa até o momento e, através dele, foi demonstrado que as onicomicoses são muito mais comuns do que se imaginava anteriormente (Burzykowski, T., Molenberghs, G., Abeck, D. *et al.*, 2003). Em 96.000 pacientes europeus foi diagnosticado tinha dos pés em 26,6% e em 70% houve confirmação pela cultura da presença de dermatófitos. Observou-se também aumento do risco da infecção com aumento da idade. Na Ásia, o mesmo projeto também evidenciou a prevalência dos dermatófitos tendo sido o *Trychophyton rubrum* isolado em 53,6% e *Trychophyton mentagrophytes* em 14,9% (Burzykowski, T., Molenberghs, G., Abeck, D. *et al.*, 2003).

As tinhas das unhas incidem com maior freqüência em pacientes imunodeprimidos e idosos os quais podem apresentar insuficiência vascular periférica, uma exposição prolongada a fungos patogênicos, incapacidade de cortar as unhas periodicamente, um crescimento lento das unhas, hiperhidrose e onicogribose (Faergemann, J., Baran, R., 2003; Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003).

Existe associação significativa entre onicomicoses e diabetes. De 200 milhões de pacientes diabéticos cerca de 70 milhões terão tina das unhas (Scher, R. K., Baran, R., 2003). Rothman foi quem primeiro demonstrou a relação entre o aumento da glicemia e a dermatofitose (McMahon, A. W., Schmitt, P., Patterson, J. F. *et al.*, 1973). Alteras e Saryt (1979) investigaram a prevalência de onicomicoses por fungos dermatófitos e *Cândida* e verificaram correlação entre infecções por estes fungos e altos níveis de glicemia. Estudos recentes demonstram que os diabéticos possuem risco 2,77 vezes maior que a população em geral de contraírem onicomicose (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

Porém, alguns autores contestam esses achados nos diabéticos, relatando frequência próxima à da população em geral, com cerca de 26% a 32,3%, (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989; Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000; Faergemann, J., Baran, R., 2003) apesar de admitirem preocupação devido aos riscos secundários a que estes pacientes são expostos (Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Buxton e colaboradores observaram uma prevalência das onicomicoses em 12% dos diabéticos contra 11% do grupo controle (Nikpoor, N., Buxton, M. W., Leppard, B. J., 1978). Nos diabéticos, as leveduras representam o agente etiológico principal (48,1%), seguido dos dermatófitos (37%) e fungos contaminantes em 14,8% dos casos (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005)

A psoríase representa uma dermatose inflamatória crônica que afeta inclusive as unhas e devido à distrofia que gera predispõe à infecção pelos fungos, observando-se uma prevalência destes em 13 a 21,5% dos casos (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000; Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

Da mesma forma, na doença arterial periférica foi verificada a presença da infecção fúngica ungueal em 22,4%, sendo que a onicomicose branca superficial foi observada em maior frequência, atingindo 26,3% dos pacientes (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

Nos esportistas, particularmente os nadadores, a prevalência de onicomicoses é 3 vezes superior àquela da população em geral (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

Trauma das unhas representa outro fator precipitante, principalmente nos idosos, devido à associação frequente com artrite e anormalidades ósseas (Scher, R. K., Baran, R., 2003). Interessante, o tabagismo pode aumentar a predisposição à onicomicose. Estudo realizado por Gupta et (2000) evidenciou a presença desta infecção em 83,3% dos fumantes contra 14,8% dos não fumantes. Adicionalmente, existe uma relação direta com número de maços diários e a presença de onicomicose (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

Nos últimos anos, a população de imunodeprimidos vêem aumento paulatinamente não somente pelo advento da AIDS, mas também devido ao uso de imunossuppressores no tratamento de diversas afecções (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989), o que pode aumentar o risco destas infecções (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. *et al.*, 2005). Condições que interferem no sistema imune e que podem favorecer às infecções fúngica incluem transplante de órgãos, uso de imunossuppressores e de drogas mielotóxicas, linfoma, leucemia, diabetes, imunodeficiências primárias, indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida, AIDS já na fase de doença e pacientes com deficiência na quimiotaxia de neutrófilos (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005).

O uso contínuo de prednisona, azatioprina e ou ciclosporina pode ser responsável pelo aumento da prevalência e cronicidade de dermatofitoses em transplantados renais (Sentamil Selvi, G., Kamalam, A., Ajithados, K. *et al.*, 1999). Os corticosteróides levam ao aumento da espessura e diminuição da descamação epidérmica que também podem favorecer à infecção fúngica (Sentamil Selvi, G., Kamalam, A., Ajithados, K. *et al.*, 1999). Em um estudo que incluiu pacientes brasileiros e canadenses, demonstrou-se que a prevalência de onicomicoses foi de 23,2% nos imunodeprimidos. No Brasil, isoladamente, a incidência, neste mesmo estudo, foi de 20% (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000). A onicomicose pode ser considerada, nesses casos, uma manifestação iatrogênica da imunossupressão (Sentamil Selvi, G., Kamalam, A., Ajithados, K. *et al.*, 1999). Nos pacientes portadores de Aids mais de 30% dos pacientes têm onicomicose (Piraccini, B. M., Tosti, A., 2004) e, em 83% dos casos, ela acomete os pododáctilos. Os dermatófitos são os principais microorganismos encontrados nesses casos e o *Trychophyton rubrum* é o agente mais freqüente (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000). Fatores predisponentes identificados neste cenário incluem taxa de CD4 inferior a 450/ $\mu$ l (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000) (Piraccini, B. M., Tosti, A., 2004), história familiar de onicomicoses, história pessoal de tinea dos pés e hábito de se andar descalço (Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R., 2005). Não obstante a carga viral não mostrou relação com o desenvolvimento da infecção em doentes HIV positivos (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000). A forma clínica de maior freqüência é representada pela onicomicose subungueal proximal, sendo este tipo raro em outros grupos

(Dompmartin, D., Dompmartin, A., Deluol, A. M. *et al.*, 1990; Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000).

No estudo multicentrico realizado por Gupta et al (2000) avaliando a epidemiologia dos fungos em imunodeprimidos, verificou-se que os dermatófitos foram os mais freqüentes, ocorrendo em 94,8%, enquanto a *Cândida sp* e fungos filamentosos não-dermatófitos foram vistos em apenas 2,6% dos casos.

### 1.2.3- Etiologia das Onicomicoses

As onicomicoses representam 30% de todas as infecções fúngicas superficiais (Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Onicomicoses por dermatófitos incidem em todo o mundo, enquanto infecção por fungos do gênero *Cândida* são mais comuns em climas tropicais.

Na população geral, os dermatófitos são responsáveis pela maioria dos casos (80-90%) (Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003), embora em um estudo realizado por Weinberg e cols foram encontrados em apenas 23,8% dos casos (Weinberg, J. M., Scheinfeld, N. S., 2003).

Os dermatófitos são fungos queratinofílicos (Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade De Chauvin, M. *et al.*, 2005). Possuem três gêneros distintos, o *Trichopyton*, o *Epidermophyton* e o *Microsporum* e podem se subdividir em antropofílicos, geofílicos ou zoofílicos. Os fungos antropofílicos como *Trichopyton rubrum* (71%) e *Trichopyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum* são encontrados na grande maioria dos casos (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000; Faergemann, J., Baran, R., 2003; Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Apesar de antropofílicos, a infecção ocorre principalmente pelo solo contaminado e, menos freqüentemente, pelo contato pessoa-pessoa (Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade De Chauvin, M. *et al.*, 2005).

No século XX, a prevalência de onicomicoses por dermatófitos incidia em frequência semelhante entre *Trichopyton rubrum*, *Trichopyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. Hoje, a infecção por *Epidermophyton floccosum* se tornou rara. Já o *Trychopyton mentagrophytes* incide em frequência inferior ao *Trychopyton rubrum* que é o mais comumente encontrado (Zaias, N.,Rebell, G., 2003), acreditando-se que seu aumento se deva aos novos meios de cultura empregados, já que o mesmo pois possui crescimento lento (Zaias, N.,Rebell, G., 2003).

Os fungos do gênero *Microsporum*, tais como *Microsporum canis*, são raramente encontrados (Romano, C., 1998; Sher, M. E.,Bank, S.,Greenberg, R. *et al.*, 1999; Mackay-Wiggan, J.,Nair, K. G.,Halasz, C. L., 2003).

Nos climas temperados, os dermatófitos compreendem o agente etiológico principal, enquanto nos países tropicais as infecções por leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos apresentam participação preponderante (Sher, M. E.,Bank, S.,Greenberg, R. *et al.*, 1999). Enquanto o *Trychophyton rubrum* possui distribuição universal (Sher, M. E.,Bank, S.,Greenberg, R. *et al.*, 1999), o *Trychophyton mentagrophytes* é encontrado principalmente na Europa, América Norte, Oriente Médio, Ásia e Austrália (Sher, M. E.,Bank, S.,Greenberg, R. *et al.*, 1999). As leveduras respondem por um menor número de casos, de onicomicoses variando de 5 a 17% (Mackay-Wiggan, J.,Nair, K. G.,Halasz, C. L., 2003; Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003). As unhas das mãos são afetadas com maior frequência (51-70%) e em apenas 1 a 32% os pododáctilos são acometidos (Faergemann, J.,Baran, R., 2003; Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003). Em 50 a 83% dos casos, a *Cândida albicans* é o agente causal (Mackay-Wiggan, J.,Nair, K. G.,Halasz, C. L., 2003; Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003). Em vista de ser um fungo comensal, o comprometimento ungueal é freqüentemente secundário a fatores locais ou sistêmicos.

Pode ocorrer na candidíase mucocutânea crônica e é comum em pacientes que ficam com mãos molhadas por grande período (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003), sendo mais um agente de paroníquia do que de onicomicose (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003). Quando encontramos leveduras associadas aos dermatófitos elas são consideradas patógenos secundários que geralmente desaparecem com tratamento para os dermatófitos (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003).

As infecções ungueais por fungos filamentosos não-dermatófitos (*Aspergillus*, *Acremonium*, *Fusarium*, dentre outros) ainda representam uma controvérsia, sendo na grande maioria dos casos consideradas contaminantes (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003). Contudo, técnicas de biologia molecular demonstraram novas evidências de que estes fungos possam realmente estar implicados na etiologia das infecções ungueais (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003), em especial, nas unhas de portadores de dermatoses primárias ou de pessoas idosas (Mackay-Wiggan, J.,Nair, K. G.,Halasz, C. L., 2003). Estima-se que a prevalência destes fungos seja de 1,5 a 22% dos casos (Sanjeevi, A.,Roy, H. K., 2003), sendo que o *Scopulariopsis brevicaulis* é o mais freqüente deste grupo, sendo isolado em 11% das onicomicoses das unhas dos pés (Faergemann, J.,Baran, R., 2003).

#### 1.2.4- Formas clínicas das Onicomicoses

As diversas apresentações clínicas das onicomicoses podem ocorrer dependendo do fungo a ser considerado. Há estudos que tentam demonstrar que os fungos podem atingir o aparelho ungueal pelo sistema sanguíneo e linfático (Ellis, D., 1990). As formas clínicas seriam determinadas pelos tipos de fungos, suas características biológicas e habilidades de invasão da lâmina ungueal (Zaias 1990 apud (Tosti, A., Baran, R., Piraccini, B. M. *et al.*, 1999). Em 1972, Zaias subdividiu as onicomicoses de acordo com localização e acometimento da lâmina ungueal. Posteriormente, Baran et al (1988), voltou a subdividi-las em 5 formas, de acordo com as manifestações clínicas:

1. Onicomicose subungueal distal e lateral - Representa a forma clínica mais freqüente e na maioria dos casos associada à unha dos pés (Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S. *et al.*, 2000). Localiza-se no hiponíquio e borda lateral podendo ficar apenas localizada nestas partes ou progredir até acometimento total do aparelho ungueal. Clinicamente, observa-se descoloração branco-amarelada das bordas laterais e pouca alteração da lâmina ungueal (Gupta, A. K., Ryder, J., Summerbell, R. C., 2003; Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Caso o fungo se estenda para porções mais proximais, surge alteração na lâmina ungueal que se torna espessa devido ao aumento na síntese de queratina (Gupta, A. K., Ryder, J., Summerbell, R. C., 2003; Sanjeevi, A., Roy, H. K., 2003). Este estímulo à produção de queratina é alteração típica da infecção ungueal mas não patognomônica da presença de fungos. Onicólise surge secundariamente ao aumento da queratinização e a paroníquia pode estar presente (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. *et al.*, 2005). Associa-se



freqüentemente à tinha dos pés do tipo hiperkeratótico (Zaias, N.,Tosti, A.,Rebell, G. *et al.*, 1996). Outros estudos têm demonstrado que esta forma clínica pode ser geneticamente transmitida de modo autossômico dominante com penetrância variável, e isto explicaria a recidiva freqüente que muitos pacientes sofrem, além da concomitância de casos em uma mesma família (Zaias, N.,Tosti, A.,Rebell, G. *et al.*, 1996).

2. Endonyx - representa uma forma subungueal proximal com acometimento da lâmina e leito ungueal (Faergemann, J.,Baran, R., 2003) e com ausência de hiperkeratose e onicolise (Tosti, A.,Baran, R.,Piraccini, B. M. *et al.*, 1999). Nesta apresentação clínica, há maciça invasão da lâmina ungueal sem alterações inflamatórias em seu leito. Geralmente, causada por fungos que produzem invasão dos pêlos do tipo endotrix (Farhadi, A.,Keshavarzian, A.,Ranjbaran, Z. *et al.*, 2005). Existem relatos desta forma clínica causada pelo *Trychophyton violaceum* e *Trychophyton soudanense* (Tosti, A.,Baran, R.,Piraccini, B. M. *et al.*, 1999).
3. Onicomicose Branca Superficial: É forma pouco freqüente onde os pododáctilos são acometidos na maioria dos casos. Incide em 1 a 2% da população geral (Gupta, A. K.,Summerbell, R. C., 1999) e aumenta sua freqüência com a idade (Philpot, H. C.,Elewski, B. E.,Banwell, J. G. *et al.*, 1992). As crianças também podem ser acometidas e sua forma clínica pode ser tanto a clássica ou, mais freqüentemente, com invasão difusa da lâmina ungueal devido a unha ser fina (Piraccini, B. M.,Tosti, A., 2004). É comum nas crianças a história familiar de onicomicoses, assim como associação com tinha pedis devido ao *Trychophyton rubrum*. (Piraccini, B. M.,Tosti, A., 2004). Nos pacientes HIV positivos esta forma

clínica incide em 9,5% e em 15 a 50% dos casos associa-se a onicomicose subungueal distal. Nestes pacientes, o *Trychophyton rubrum* é o agente causal principal (Cribier, B., Cuny, J. F., Schubert, B. *et al.*, 1996). A lesão inicia-se pela superfície da lâmina ungueal, pois estes fungos produzem enzimas (queratinase) capazes de invadir diretamente a lâmina ungueal (Bell, S. J., Rigby, R., English, N. *et al.*, 2001). Clinicamente, encontramos pontos brancos bem delimitados opacos que podem coalescer. Os fungos filamentosos não-dermatófitos incidem em 5% a 21% e paroníquia pode estar associada (Piraccini, B. M., Tosti, A., 2004). O *Trychophyton mentagrophytes* é o agente etiológico principal em mais de 90% dos casos, na população imunocompetente, (Faergemann, J., Baran, R., 2003; Piraccini, B. M., Tosti, A., 2004) enquanto na população geral sua incidência ocorre em apenas 5,8% das onicomicoses (Piraccini, B. M., Tosti, A., 2004). A infecção pode progredir para o hiponíquio e leito ungueal (Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003). Pode também ser considerada doença autossômica dominante onde a predisposição genética produz uma superfície ungueal com baixa resistência à penetração dos fungos (Zaias, N., Rebell, G., 1996).

4. Onicomicose subungueal proximal: embora rara, é freqüente nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989; Faergemann, J., Baran, R., 2003; Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003) e, geralmente, é causada pelo *Trychophyton rubrum* (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989; Faergemann, J., Baran, R., 2003; Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L., 2003). O fungo penetra pela porção posterior da cutícula e migra para invadir a lâmina ungueal,

porém sua superfície não é afetada. Onicólise surge devido ao acúmulo de detritos hiperkeratóticos. Faixas transversas brancas iniciam-se na porção proximal e se estendem distalmente. Baran et al (1998) a subdividiu em 3 formas:

- 1- Sem paroníquia: o agente etiológico principal é *Trychophyton rubrum*. Nos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida, onicomicose proximal subungueal pode estar associada à onicomicose branca superficial com rápida progressão para toda a lâmina ungueal (Weismann, K., Knudsen, E. A., Pedersen, C., 1988; Domp Martin, D., Domp Martin, A., Deluol, A. M. et al., 1990).
- 2- Paroníquia por *Cândida*: que surge secundariamente ao envolvimento da unha pela *Cândida albicans*. Há estrias opacas de onicólise ao longo das bordas laterais da lâmina (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. et al., 2005).
- 3- Paroníquia por fungo filamentoso não dermatófito: Causada pelo *Fusarium* e *Scopulariopsis brevicaulis* que geram descoloração branca ou bege. Quando causada pelo *Aspergillus* há descoloração preta ou verde (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. et al., 2005). A combinação de onicomicose subungueal proximal com paroníquia aguda ou subaguda é típica do *Fusarium sp* (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. et al., 2005).

Este subtipo clínico de onicomicose é de difícil comprovação diagnóstica devido à dificuldade de obtenção de material para exame micológico (Faergemann, J., Baran, R., 2003).

5. Distrofia ungueal total: nesta forma clínica o aparelho ungueal encontra-se totalmente comprometido e pode ter evolução igual às formas já citadas (Faergemann, J., Baran, R., 2003) ou se apresentar como forma primária, como ocorre na candidíase mucosa crônica (Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z. *et al.*, 2005).

#### 1.2.5- Aspectos imunológicos das Onicomicoses

A infecção ungueal por fungos é uma dermatose crônica que, caso não seja tratada adequadamente, se perpetua ao longo dos anos. Imunologicamente, o *Trychophyton rubrum* suprime a imunidade celular imediata tendo impacto em populações especiais, tais como nos portadores de vírus HIV e nos idosos, pois inibe a linfoproliferação estimulada por outros antígenos. Contudo, a imunidade humoral permanece, geralmente, preservada (Helgeland, L., Tysk, C., Jarnerot, G. *et al.*, 1992; Sans, M., Fuster, D., Llach, J. *et al.*, 2000).

#### 1.2.6- Diagnóstico das Onicomicoses

Apesar da notável evolução tecnológica ocorrida nas últimas décadas na área da saúde, o diagnóstico das onicomicoses ainda apresenta dificuldades e representa um desafio em certas ocasiões. O exame micológico direto é um método de fácil realização. Em virtude de ser método artesanal que depende principalmente da habilidade do examinador, dos métodos de processamento da coleta do material, do uso prévio de medicamentos antimicóticos, possui um índice de 30% de resultados falso-negativos. Sua sensibilidade varia de 25 a 80% (Trachtenberg, E. A., Yang, H., Hayes, E. *et al.*, 2000). Este método consiste na coleta de escamas das unhas supostamente afetadas,

clarificação com hidróxido de potássio (KOH) a 10% ou 20% associado ao dimetilsulfóxido (DMSO), e pesquisa ao microscópio óptico de estruturas fúngicas. Dermatófitos se caracterizam pela presença de hifas hialinas septadas e cadeia de células artrosporadas (artroconídios, artrósporos). Leveduras apresentam pseudo-hifas ramificadas e aglomerados de células leveduriformes, ovais ou globosos de parede lisa. Hifas hialinas septadas, ramificadas longas e sinuosas são encontradas nos fungos filamentosos não dermatófitos (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989; Ellabib, M. S., Agaj, M., Khalifa, Z. *et al.*, 2002). O calcofluor é um corante fluorescente mais específico para estruturas fúngicas e com menor índice de resultados falso negativos. Possui a capacidade de detectar 10% a mais de exames positivos para fungos que o KOH (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989), porém exige o emprego de microscópio eletrônico para sua realização. Outro artifício que pode ser empregado é o uso do ácido perióxido de Schiff (PAS) que se mostra mais sensível que o KOH ou o calcofluor (Reisberger, E. M., Abels, C., Landthaler, M. *et al.*, 2003).

A cultura para fungos, em meios adequados, constitui o padrão ouro para o diagnóstico, permitindo confirmar os achados do exame microscópico e identificar o fungo responsável pela infecção. A identificação do fungo é importante para a escolha do antifúngico a ser empregado, bem como para se estabelecer o prognóstico e a prevenção das onicomicoses. Em alguns casos podemos encontrar um exame direto positivo com cultura negativa devido à presença de fungos não viáveis para desenvolvimento no meio de cultura na amostra coletada para exame (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989). O tempo entre a coleta e o exame não interfere nos resultados, pois os fungos podem permanecer viáveis na queratina por vários meses (Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K. *et al.*, 1989).

Um meio de cultura contendo cicloeximida inibe o crescimento de fungos não dermatófitos, embora seu uso tenha permitido maior encontro do *Trychophyton rubrum* devido ao seu crescimento lento (Zaias, N.,Rebell, G., 2003).

Nos meios de cultura livres desta substância, como Sabouraud's e Agar glicose, é possível o isolamento de fungos não dermatófitos e leveduras (Boni, E.,Elewski, M. D., 1996). O cloranfenicol é utilizado associado ao meio de cultura, para impedir crescimento de bactérias. O crescimento de dermatófitos é facilmente identificado, porém o encontro de fungos não dermatófitos e leveduras deve ser analisado com critério, pois podem representar apenas contaminação. Neste caso deve ser realizado pelo menos um novo exame para se confirmar este achado. A placa com meio de cultura é deixada em temperatura ambiente por cerca de 20 a 30 dias com análises semanais de seu desenvolvimento e da identificação do crescimento de colônias (Ellabib, M. S.,Agaj, M.,Khalifa, Z. *et al.*, 2002; Roberts, D. T.,Taylor, W. D.,Boyle, J., 2003).

Quando o exame micológico direto e a cultura são negativos, e a hipótese de infecção por fungos persiste, podemos realizar exame histopatológico (Boni, E.,Elewski, M. D., 1996). Esta técnica já era realizada desde 1948 por Sagher (Reisberger, E. M.,Abels, C.,Landthaler, M. *et al.*, 2003). Reisbergerger et al (2003) demonstraram que este método é superior ao exame micológico direto e cultura, porém não permite identificação do agente infeccioso.

Técnicas de engenharia molecular representam nova possibilidade de diagnóstico dos fungos dermatófitos, podendo ser úteis na identificação de novas espécies, de sua patogenicidade, e contribuir para o conhecimento de sua epidemiologia (Hay, R., 2005).

Em virtude das diversas alterações imunológicas observadas nas DII, aliado à conhecida ação imunomoduladora e imunossupressora das AZA em várias fases da resposta imune, particularmente da imunidade celular, nós conjecturamos que os pacientes portadores de DII (principalmente, aqueles em uso de imunossupressores) sejam mais susceptíveis às infecções por fungos causadores das onicomicoses.

Uma pesquisa bibliográfica, realizada através do Pub-Med (Lee, K. S., Medline, A., Shockey, S.) em Julho de 2007, não demonstrou a existência de qualquer estudo sobre a incidência das onicomicoses em doentes com DII, incluindo aqueles pacientes em uso de AZA. Tal constatação tornou nosso Projeto dirigido para uma investigação inédita na literatura, razão que nos motivou idealizá-lo. Nosso propósito foi avaliar assim, a prevalência e os possíveis fatores de risco dessa forma de infecção fúngica nos doentes acometidos por DII em uso de AZA, buscar reconhecer a interação das duas afecções em suas diversas formas, identificar seus fatores predisponentes, conhecer aspectos de sua epidemiologia, identificar os fungos mais comuns nessa associação e avaliar o possível papel do uso da AZA na predisposição à ocorrência das onicomicoses nesses pacientes.

## 2- Objetivos

Avaliar em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais

1. A prevalência de onicomicoses, assim como os possíveis fatores associados à sua ocorrência.
2. O agente etiológico na eventualidade da presença de onicomicose.

## 3- Material e Métodos

Neste estudo prospectivo longitudinal com duração de 15 meses, iniciado em dezembro de 2005, registrou-se os dados sócio-demográfico, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes acometidos de DII e atendidos no ambulatório de DII do Hospital Universitário da UFJF, visando a investigação da ocorrência de onicomicoses. Dois grupos de pacientes constituíram nosso material de estudo. O grupo I foi formado por 141 pacientes portadores de DII em tratamento regular. O grupo II por 100 pacientes não portadores de DII, com doença do refluxo gastroesofágico ou dispepsia (grupo controle). Como critérios de exclusão adotamos: idade menor de 18 anos, ou acima de 75 anos, pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, ou de outra imunossupressão, bem como aqueles pacientes em uso ou que usaram nos últimos três meses outro imunossupressor que não a AZA, infliximab, ou qualquer droga investigacional. Também foram excluídos os pacientes com história pregressa de neoplasias (exceto cutânea) e aqueles que não concordarem em participar do presente estudo. Todos os pacientes foram examinados por um mesmo dermatologista (D.G), que não conhecia os dados clínicos relacionados às DII. Foi realizada a coleta de seus dados clínicos e na suspeita de onicomicose realizamos a coleta de amostras de material ungueal, de todas as unhas afetadas, os quais encaminhamos ao Laboratório



do mesmo hospital, onde se conta com um setor especializado para este fim. Foram realizados exame micológico direto e cultura para fungos. O exame micológico direto foi executado através da clarificação pelo KOH a 10% e a cultura através da semeadura nos meios específicos para fungos Ágar Sabouraud Dextrose (dextrose, peptona, agar e água destilada) e Ágar Mycosel (peptona, dextrose, agar, água destilada, cloranfenicol e cicloeximida). O controle do exame micológico direto foi realizado através da técnica do “duplo observador”, controle do agente clarificante e manutenção preventiva dos microscópios. As culturas foram controladas através do uso de “cepa-padrão” e testes de desempenho do meio, esterilidade e pH. Semanalmente, durante o período de incubação de 30 dias, os tubos de cultura foram verificados quanto à possível contaminação por fungos saprófitas e/ou bactérias. Caso estes exames fossem negativos e a suspeita clínica persistisse, realizamos novo exame micológico direto e cultura, da mesma forma descrita previamente. Devido à presença de fungos filamentosos não-dermatófitos representar possível contaminação, repetimos os exames micológico direto e cultura. Todos os procedimentos obedeceram ao protocolo anexado a este projeto, onde coletamos os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica a cada três meses, durante o período máximo de 15 meses de acompanhamento. Nas ocasiões das consultas ambulatoriais foi rotineiramente coletado sangue de todos os pacientes para a avaliação da leucometria global, número de polimorfonucleares e de linfócitos. Os principais dados analisados incluíram: 1) idade; 2) sexo; 3) raça; 4) contagem total de leucócitos; polimorfonucleares; e linfócitos; 5) tipo de DII; 6) duração da DII; 7) área de residência dos pacientes (urbana/rural); 8) dose da AZA utilizada; 9) tempo de uso da AZA; 10) corticoterapia sistêmica utilizada concomitante ou nos últimos 3 meses; 11)

tempo de uso de corticosteróide; 12) história familiar de onicomicose 13) apresentação clínica da onicomicose; 14) tipo de fungo identificado. Para fins comparativos, os pacientes com DII foram divididos em um grupo que apresentava onicomicose e outro sem onicomicose. Além disso, realizamos uma comparação entre o grupo de pacientes com DII e o grupo controle. A análise estatística foi realizada através programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Variáveis quantitativas foram expressas como mediana e variância ou média  $\pm$  DP quando distribuição era normal. Foram calculadas estatísticas descritivas de todas as variáveis relevantes. Comparações entre os grupos, assim como relação entre onicomicose, dados sócio-demográficos e DII foram analisados através teste paramétrico t-Student's, teste chi-quadrado, quando apropriados. Para comparação, o nível de significância estatística foi de  $P < 0,05$ . Este estudo foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado. Os pacientes participantes do Projeto deverão autorizar sua inclusão no presente estudo através de um Termo de Consentimento Informado.



## 4- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Ahmed, A. R., Schreiber, P., Ajello, J., et al. Preliminary report on the role of some immunologic factors in the persistence of chronic tinea pedis. Clin Exp Dermatol, v.10, n.45-50. 1985.**

**Bayless, T. M., Tokayer, A. Z., Polito, J. M., 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. Gastroenterology, v.111, n.3, Sep, p.573-9. 1996.**

**Bell, S. J., Rigby, R., English, N., et al. Migration and maturation of human colonic dendritic cells. J Immunol, v.166, n.8, Apr 15, p.4958-67. 2001.**

**Boni, E., Elewski, M. D. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. J Am Acad Dermatol, v.35, n.3, p.S6-S9. 1996.**

**Bonis, P. A. L., Macdermott, R. P. Immunomodulator therapy in Crohn's disease I. UpToDate. 2004.**

**Burnham, J. M., Shults, J., Semeao, E., et al. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. J Bone Miner Res, v.19, n.12, Dec, p.1961-8. 2004.**

**Burzykowski, T., Molenberghs, G., Abeck, D., et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. Mycoses, v.46, n.11-12, Dec, p.496-505. 2003.**

**Candy, S., Wright, J., Gerber, M., et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut, v.37, n.5, Nov, p.674-8. 1995.**

**Colombel, J. F., Loftus, E.V., Jr., Tremaine, W. J. Et Al. The Safety Profile of Infliximab in Patients With Crohn's Disease: The Mayo Clinic Experience in 500 Patients. GASTROENTEROLOGY v.126, p.19-31. 2004.**

**Cortot, A., Gower-Rousseau, C., Colombel, J. F. [Epidemiology and genetics of inflammatory bowel diseases]. Rev Prat, v.41, n.5, Feb 11, p.393-6. 1991.**

**Cribier, B., Cuny, J. F., Schubert, B., et al. Recurrent annular erythema with purpura: a new variant of leucocytoclastic vasculitis responsive to dapsone. Br J Dermatol, v.135, n.6, Dec, p.972-5. 1996.**

**Cristey, J. T. Common dermatophyte infections. A simple diagnostic test and current management. Postgrad Med, v.103, n.2, p.191-2,7-200,5. 1998.**

**D'haens, G. D. Infliximab as disease-modifying therapy. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v.15, p.233-7. 2003.**

**Danze, P. M., Colombel, J. F., Jacquot, S., et al. Association of HLA class II genes with susceptibility to Crohn's disease. Gut, v.39, n.1, Jul, p.69-72. 1996.**

**Dela Cadena, R. A., Laskin, K. J., Pixley, R. A., et al. Role of kallikrein-kinin system in pathogenesis of bacterial cell wall-induced inflammation. Am J Physiol, v.260, n.2 Pt 1, Feb, p.G213-9. 1991.**

**Dompmartin, D., Dompmartin, A., Deluol, A. M., et al. Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. International Journal of Dermatology, v.29, n.5, p.337-9. 1990.**

**Dompmartin, D., Dompmartin, A., Deluol, A. M., et al. Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. Int J Dermatol, v.29, n.5, Jun, p.337-9. 1990.**

**Dubinsky, M. C. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep, v.5, n.6, Dec, p.506-11. 2003.**

**Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade De Chauvin, M., et al. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol, v.19 Suppl 1, Sep, p.8-12. 2005.**

**Ellabib, M. S., Agaj, M., Khalifa, Z., Kavanagh, K. Yeasts of the genus *Candida* are the dominant cause of onychomycosis in Libyan women but not men: results of a 2-year surveillance study. Br J Dermatol, v.146, n.6, Jun, p.1038-41. 2002.**

**Ellis, D. Diagnosis of onychomycosis made simple. J Am Dermatol, v.40, p.3-8. 1990.**

**Evans, J. G., Acheson, E. D. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area. Gut, v.6, n.4, Aug, p.311-24. 1965.**

**Ewe K., Press A.G., Singe C.C. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. Gastroenterology, v.105, p.367-72. 1993.**

**Faergemann, J., Baran, R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol, v.149 Suppl 65, Sep, p.1-4. 2003.**

**Farhadi, A., Keshavarzian, A., Ranjbaran, Z., et al. Role of PKC isoforms in modulation of injury and repair of the intestinal barrier. J Pharmacol Exp Ther, Jul 7. 2005.**

Farrell, R. J., Peppercorn, M. A. Ulcerative colitis. Lancet, v.359, n.9303, Jan 26, p.331-40. 2002.

Ferguson, A., Campieri, M., Doe, W., et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease--results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. Aliment Pharmacol Ther, v.12, n.2, Feb, p.175-83. 1998.

Fiocchi, C. The multiple components of inflammatory bowel disease pathogenesis: should we invest in all of them or should we pick and choose? Curr Opin Gastroenterol, v.21, n.4, Jul, p.399-400. 2005.

Firouzi, F., Bahari, A., Aghazadeh, R., Zali, M. R. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. Int J Colorectal Dis, Jun 4. 2005.

Franceschi, S., Panza, E., La Vecchia, C., et al. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. Am J Epidemiol, v.125, n.3, Mar, p.445-52. 1987.

Friedman, S. General principles of medical therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, v.33, n.2, Jun, p.191-208, viii. 2004.

Fukata, M., Michelsen, K. S., Eri, R., et al. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, v.288, n.5, May, p.G1055-65. 2005.

Gaburri, P. D., Chebli, J. M., De Castro, L. E., et al. [Epidemiology, clinical features and clinical course of Crohn's disease: a study of 60 cases]. Arq Gastroenterol, v.35, n.4, Oct-Dec, p.240-6. 1998.

Godet, P. G., May, G. R., Sutherland, L. R. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut, v.37, n.5, Nov, p.668-73. 1995.

Goke M, Dk., P. Regulation of the mucosal epithelial barrier. Baillieres Clin Gastroenterol, v.10, p.393-405. 1996.

Goldenberg, B. A., Rawsthorne, P., Bernstein, C. N. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, v.99, n.9, Sep, p.1744-8. 2004.

Goodman, G. J., Nicolopoulos, J., Howard, A. Diseases of the generative nail apparatus. Part II: nail bed. Australas J Dermatol, v.43, n.3, Aug, p.157-68; quiz 69-70. 2002.

Greg J Goodman, J. N., Anne Howard. Diseases of the nail apparatus. Part II: Nail Bed. Australasian Journal of Dermatology, v.45, p.157-70. 2002.

**Gryboski, J. D., Spiro, H. M. Prognosis in children with Crohn's disease. Gastroenterology, v.74, n.5 Pt 1, May, p.807-17. 1978.**

**Gupta, A. K., Ryder, J., Summerbell, R. C. Comparison of efficacy criteria across onychomycosis trials: need for standardization. International Journal of Dermatology, v.42, n.4, p.312-5. 2003.**

**Gupta, A. K., Summerbell, R. C. Combined distal and lateral subungual and white superficial onychomycosis in the toenails.[see comment]. Journal of the American Academy of Dermatology, v.41, n.6, p.938-44. 1999.**

**Gupta, P., Andrew, H., Kirschner, B. S., Guandalini, S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v.31, n.4, Oct, p.453-7. 2000.**

**Hanauer, S. B., Korelitz, B. I., Rutgeerts, P., et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology, v.127, n.3, Sep, p.723-9. 2004.**

**Hay, R. Literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol, v.19 Suppl 1, Sep, p.1-7. 2005.**

**Hay, R. J. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. British Journal of Dermatology, v.145 Suppl 60, p.3-8. 2001.**

**Helgeland, L., Tysk, C., Järnerot, G., et al. IgG subclass distribution in serum and rectal mucosa of monozygotic twins with or without inflammatory bowel disease. Gut, v.33, n.10, Oct, p.1358-64. 1992.**

**Hollander, D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. J Physiol Pharmacol, v.54 Suppl 4, Dec, p.183-90. 2003.**

**Hugot, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature, v.379, n.6568, Feb 29, p.821-3. 1996.**

**Hugot, J. P., Zouali, H., Lesage, S., Thomas, G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. Int J Colorectal Dis, v.14, n.1, Feb, p.2-9. 1999.**

**Jacobstein, D. A., Baldassano, R. N. Use of 6-mercaptopurine/azathioprine as the immunomodulator of choice for moderately active Crohn's disease: balance. Inflamm Bowel Dis, v.11, n.2, Feb, p.203-5. 2005.**

**Joachim, G., Milne, B. Inflammatory bowel disease: effects on lifestyle. J Adv Nurs, v.12, n.4, Jul, p.483-7. 1987.**

Johnson, G. J., Cosnes, J., Mansfield, J. C. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, v.21, n.8, Apr 15, p.921-31. 2005.

Kaser, A., Mairinger, T., Vogel, W., Tilg, H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Wien Klin Wochenschr, v.113, n.23-24, Dec 17, p.930-3. 2001.

Katz, J. A. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. Gastroenterol Clin North Am, v.33, n.2, Jun, p.171-89, vii. 2004.

Kornbluth, A., Sachar, D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol, v.99, n.7, Jul, p.1371-85. 2004.

Lakatos, L., Lakatos, P. L., Willheim-Polli, C., et al. NOD2/CARD15 mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Crohn's disease. Hungarian multicenter study. Orv Hetil, v.145, n.27, Jul 4, p.1403-11. 2004.

Lashner, B. A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, v.24, n.3, Sep, p.467-74. 1995.

Leach, M. W., Bean, A. G., Mauze, S., et al. Inflammatory bowel disease in C.B-17 scid mice reconstituted with the CD45RBhigh subset of CD4+ T cells. Am J Pathol, v.148, n.5, May, p.1503-15. 1996.

Lee, K. S., Medline, A., Shockey, S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. Arch Pathol Lab Med, v.103, n.4, Apr, p.173-6. 1979.

Lennard, L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol v.43, p.329-39. 1992.

Lesage, S., Zouali, H., Cezard, J. P., et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet, v.70, n.4, Apr, p.845-57. 2002.

Lichtenstein, G. R., Yan, S., Bala, M., et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology, v.128, n.4, Apr, p.862-9. 2005.

Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, v.31, n.1, Mar, p.1-20. 2002.

Loftus, E. V. J. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology, v.126, n.6, May, p.1504-17. 2004.



Loftus, E. V. J., and William J. Sandborn. . *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterol Clin N Am*, v.31, p.1–20. 2002.

Mackay-Wiggan, J., Nair, K. G., Halasz, C. L. Onycholysis associated with paclitaxel. *Cutis*, v.71, n.3, Mar, p.229-32. 2003.

Madara, J. L. E. A. *Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease*. *Monogr Pathol*, v.31, p.306–24. 1990.

Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N., et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, v.119, n.4, Oct, p.895-902. 2000.

Markowitz, J., Rosa, J., Grancher, K., et al. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology*, v.99, n.5, Nov, p.1347-51. 1990.

Mascheretti, S., Schreiber, S. Genetic testing in Crohn disease: utility in individualizing patient management. *Am J Pharmacogenomics*, v.5, n.4, p.213-22. 2005.

Mawdsley, J. E., Rampton, D. S. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, v.54, n.10, Oct, p.1481-91. 2005.

Mcmahon, A. W., Schmitt, P., Patterson, J. F., Rothman, E. Personality differences between inflammatory bowel disease patients and their healthy siblings. *Psychosom Med*, v.35, n.2, Mar-Apr, p.91-103. 1973.

Modigliani, R., Mary, J. Y., Simon, J. F., et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*, v.98, n.4, Apr, p.811-8. 1990.

Nielsen, S. E., Nielsen, O. H., Vainer, B., Claesson, M. H. Inflammatory bowel disease--do microorganisms play a role?. *Ugeskr Laeger*, v.164, n.50, Dec 9, p.5947-50. 2002.

Nikpoor, N., Buxton, M. W., Leppard, B. J. Fungal diseases in Shiraz. *Pahlavi Med J*, v.9, n.1, Jan, p.27-49. 1978.

Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G., Sutherland, L. R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, n.2, p.CD000067. 2000.

Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H., Sutherland, L. R. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, v.123, n.2, Jul 15, p.132-42. 1995.

**Philpot, H. C., Elewski, B. E., Banwell, J. G., Gramlich, T. Pyostomatitis vegetans and primary sclerosing cholangitis: markers of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, v.103, n.2, Aug, p.668-74. 1992.**

**Piraccini, B. M., Tosti, A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. Arch Dermatol, v.140, n.6, Jun, p.696-701. 2004.**

**Plevy, S. E. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol, v.97, n.7, Jul, p.1607-17. 2002.**

**Present, D. H., Korelitz, B. I., Wisch, N., et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med, v.302, n.18, May 1, p.981-7. 1980.**

**Reisberger, E. M., Abels, C., Landthaler, M., Szeimies, R. M. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. Br J Dermatol, v.148, n.4, Apr, p.749-54. 2003.**

**Roberts, D. T. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. Br J Dermatol, v.126 Suppl 39, Feb, p.23-7. 1992.**

**Roberts, D. T., Taylor, W. D., Boyle, J. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol, v.148, n.3, Mar, p.402-10. 2003.**

**Romano, C. Onychomycosis due to *Microsporum gypseum*. Mycoses, v.41, n.7-8, p.349-51. 1998.**

**Rosenberg, J. L., Levin, B., Wall, A. J., Kirsner, J. B. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. Am J Dig Dis, v.20, n.8, Aug, p.721-6. 1975.**

**Roth, M. P., Petersen, G. M., McElree, C., et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. Gastroenterology, v.96, n.4, Apr, p.1016-20. 1989.**

**Sais, G., Jucgla, A., Peyri, J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. Br J Dermatol, v.132, n.5, May, p.758-61. 1995.**

**Sandborn, W. J. Steroid-dependent Crohn's disease. Can J Gastroenterol, v.14 Suppl C, Sep, p.17C-22C. 2000.**

**Sandborn, W. J., Tremaine, W. J., Wolf, D. C., et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology, v.117, n.3, Sep, p.527-35. 1999.**

Sanjeevi, A., Roy, H. K. Necrobiotic nodules: a rare pulmonary manifestation of Crohn's disease. Am J Gastroenterol, v.98, n.4, Apr, p.941-3. 2003.

Sans, M., Fuster, D., Llach, J., et al. Optimization of technetium-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in evaluation of active inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci, v.45, n.9, Sep, p.1828-35. 2000.

Sartor, R. B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol, v.92, n.12 Suppl, Dec, p.5S-11S. 1997.

Sartor, R. B. Clinical applications of advances in the genetics of IBD. Rev Gastroenterol Disord, v.3 Suppl 1, p.S9-17. 2003.

Sartor, R. B. Role of commensal enteric bacteria in the pathogenesis of immune-mediated intestinal inflammation: lessons from animal models and implications for translational research. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v.40 Suppl 1, Apr, p.S30-1. 2005.

Satsangi, J., Morecroft, J., Shah, N. B., Nimmo, E. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. Best Pract Res Clin Gastroenterol, v.17, n.1, Feb, p.3-18. 2003.

Scher, R. K., Baran, R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. British Journal of Dermatology, v.149 Suppl 65, p.5-9. 2003.

Sentamil Selvi, G., Kamalam, A., Ajithados, K., et al. Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients. Mycoses, v.42, n.1-2, p.75-8. 1999.

Shanahan, F. Crohn's disease. Lancet, v.359, n.9300, Jan 5, p.62-9. 2002.

Sher, M. E., Bank, S., Greenberg, R., et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, v.5, n.2, May, p.73-8. 1999.

Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut, v.39, n.5, Nov, p.690-7. 1996.

Snook, S. S., Canfield, D. R., Sehgal, P. K., King, N. W., Jr. Focal ulcerative ileocolitis with terminal thrombocytopenic purpura in juvenile cotton top tamarins (*Saguinus oedipus*). Lab Anim Sci, v.39, n.2, Mar, p.109-14. 1989.

Souza, M. H., Troncon, L. E., Rodrigues, C. M., et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. Arq Gastroenterol, v.39, n.2, Apr-Jun, p.98-105. 2002.

Summerbell, R. C., Kane, J., Krajden, S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. Mycoses, v.32, n.12, Dec, p.609-19. 1989.

Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, J. T., Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology, v.77, n.4 Pt 2, Oct, p.847-69. 1979.

Thompson, N. P., Montgomery, S. M., Pounder, R. E., Wakefield, A. J. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet, v.345, n.8957, Apr 29, p.1071-4. 1995.

Thukral, C., Travassos, W. J., Peppercorn, M. A. The Role of Antibiotics in Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol, v.8, n.3, Jun, p.223-8. 2005.

Tosti, A., Baran, R., Piraccini, B. M., Fanti, P. A. "Endonyx" onychomycosis: a new modality of nail invasion by dermatophytes. Acta Dermato-Venereologica, v.79, n.1, p.52-3. 1999.

Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzman, R. Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. J Eur Acad Dermatol Venereol, v.19 Suppl 1, Sep, p.13-6. 2005.

Trachtenberg, E. A., Yang, H., Hayes, E., et al. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish caucasian populations. Hum Immunol, v.61, n.3, Mar, p.326-33. 2000.

Tysk, C., Lindberg, E., Jarnerot, G., Floderus-Myrhed, B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut, v.29, n.7, Jul, p.990-6. 1988.

Weinberg, J. M., Scheinfeld, N. S. Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. Dermatologic Therapy, v.16, n.3, p.195-205. 2003.

Weinberg, J. M., Scheinfeld, N. S. Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. Dermatol Ther, v.16, n.3, p.195-205. 2003.

- Weinshilboum, R. M., Sladek, S. L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet v.32:, p.651–62. 1980.
- Weismann, K., Knudsen, E. A., Pedersen, C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. Clin Exp Dermatol, v.13, n.1, Jan, p.24-5. 1988.
- Yang, S. K., Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. Inflamm Bowel Dis, v.7, n.3, Aug, p.260-70. 2001.
- Zaias, N., Rebell, G. Chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. Journal of the American Academy of Dermatology, v.35, n.3 Pt 2, p.S17-20. 1996.
- Zaias, N., Rebell, G. Clinical and mycological status of the *Trichophyton mentagrophytes* (interdigitale) syndrome of chronic dermatophytosis of the skin and nails. International Journal of Dermatology, v.42, n.10, p.779-88. 2003.
- Zaias, N., Tosti, A., Rebell, G., et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. J Am Acad Dermatol, v.34, n.2 Pt 1, Feb, p.302-4. 1996.
- Zouiten, M. L., Khalfaoui, T., Boubaker, J., et al. [Genetics of inflammatory bowel disease]. Tunis Med, v.82, n.7, Jul, p.635-41. 2004.

**Prevalence and Risk factors for Onychomycosis in  
Inflammatory Bowel Diseases**

AUTHORS

Débora Gaburri, M.D.  
Pedro Duarte Gaburri, M.D  
Alexandre Zanine, Ph.D.  
Julio Maria Fonseca Chebli, M.D., Ph.D.

**Division of Gastroenterology and Dermatology, Department of Medicine, Inflammatory  
Bowel Diseases Center, University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora,  
University of Juiz de Fora School of Medicine, Minas Gerais, Brazil.**

Dr. Julio Maria Fonseca Chebli is the recipient of a grant from CNPq, Brazil.

Reprint requests and correspondence:  
Débora Gaburri  
Rua Maria José Leal , 296  
Juiz de Fora- MG, Brazil  
CEP 36036-247  
Tel / Fax: (32) 3216-7122  
E-mail: chebli@globo.com

## Abstract

**Background** As far as we have sought for in Medline and PubMed, no one study until now, has evaluated the prevalence of onychomycosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD). As there are great evidence of immunological disturbances linked to IBD, a possible relationship of this nail infection in association with those diseases and the possible risk factors might be relevant in IBD patients.

**Methods** A case-control prospective study using combined direct smear and cultures for fungus was performed. Sociodemographics, clinical and laboratorial data were recorded at baseline and samples of suspected nails were collected from 141 IBD (61 men and 80 women) and from a group of 100 non-IBD subjects (41 men and 59 women). Direct smear and cultures were performed on each suspected case to exclude other onychodystrophies. **Results** The incidence of onychomycosis in IBD patients was highly significant in comparison to non-IBD patients (14.9% vs. 6%, respectively,  $P < 0.05$ ). The risk factors predisposing IBD patients to onychomycosis were older age ( $P = 0.02$ ) and leucopenia in those using azathioprine therapy ( $P = 0.04$ ) beyond a trend to lymphopenia ( $P = 0.06$ ). The dermatophytes predominated (76.2%) over yeasts (19%) and moulds (4.8%).

**Conclusion:** The prevalence of onychomycosis in IBD patients was expressively high (14.9%) in comparison to non-IBD patients. Considering the sociodemographic factors, any one but two, were related to fungal onychomycosis incidence. Therefore, as far as we are concerned, IBD must be included in the high-risk underlying conditions for onychomycosis occurrence.

**Key words** onychomycosis, inflammatory bowel disease, prevalence, risk factors.

## Introduction

Onychomycosis is a common chronic fungal infection of the nail apparatus and is responsible for 40 to 50% of all onychopathies [1,2]. It is highly prevalent, affecting from 2% to 8% of world population, although these numbers are undoubtedly underestimated due to the low frequency of diagnosis. [2-5]. Onychomycosis do not resolve without appropriated treatment and lead to esthetics nail disturbances in great deal of patients.

In the last decades, a growing incidence of onychomycosis has been observed worldwide, partially in consequence of the increasing of immunosuppressed populations [4,6]. Different clinical patterns of infection depend on the way the fungus colonize the nail [7]. Moreover the type of nail invasion depends on the responsible fungus and host susceptibility [8].

In general population affected by onychomycosis, the dermatophytes are the most prevalent pathogens [1]. The antropophilics fungus such as *Trichophyton rubrum* (71%) and *Trichophyton mentagrophytes* (20%) are responsible for over 90% of cases [9-11].

Several immunological disturbs have been reported in onychomycosis.

Thus, manans secretion by dermatophytes may reduce the intensity of immunology response as well as T lymphocytes count [12-14]. In the same way, the abnormal immune response has been implicated in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), including both ulcerative colitis (UC) and Cohn's disease (CD) [15]. There is some evidence that



disorders of normal immune system are important factors in the pathogenesis of IBD [16,17].

The IBD treatment is complex and frequently includes the long-term use of drugs that act in the immune system (i.e. corticosteroids and immunosuppressive agents) especially in T lymphocytes responsible for immune cell response [18]. So, in consequence of the underlying immunological changes and frequent use of immunosuppressive drugs, especially azathioprine (AZA) and corticosteroids in IBD, we can speculate that IBD patients might be more susceptible to infections, including onychomycosis. To the best of our knowledge, there is no study, until the present date that looked for the real incidence of onychomycosis in IBD patients. Thus, the aim of the present study was to evaluate the prevalence and to identify the risk factors for onychomycosis in IBD patients.

## **Methods**

### Patients population

During a period of 15 months, from December 2005 to April 2007, all adult outpatients attended in a specialized Center at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil, suffering from IBD were enrolled into the evaluation for seeking the presence of onychomycosis. Combinations of clinical, radiologic, endoscopic and histological criteria generally accepted for IBD confirmed the diagnosis of IBD. Two groups composed the study. The first one included IBD patients in regular treatment.

The control group was composed of patients with gastroesophagic reflux disease or functional dyspepsia, because those conditions have no immunological disorders as in IBD that would be able to predispose to secondary infections. Therefore, the control group had the same characteristics of healthy people face to possibility of fungal infections. Moreover, they were attended at the same University Hospital making easier to have their periodical evaluation done. Patients younger than 18 years or older than 75 years, with short bowel syndrome, stomas or who had septic or severe complications, requiring hospitalization or immediate surgery were excluded. If they had a current or previous history of malignancies of any kind, diabetes mellitus, severe immunosuppression, treatment with biologics therapies (i.e. infliximab or another anti TNF drug), any kind of use of investigational drug and clinically significant comorbidities, as well as pregnant or breast-feeding women were considered ineligible for participate of the investigation. The Human Use Investigation Committee of Federal University of Juiz de Fora, Brazil, previously approved the protocol and written informed consent was obtained from all patients who were admitted to the investigation.

### **Measurement of sociodemographics and diseases-related characteristics**

During the first interview, eligibility criteria were assessed and medical histories as well as current medications were also recorded. Sociodemographics and clinical characteristics were registered, considering: gender, age, race (white vs. black), origin (urban vs. rural), type and duration of

IBD, dose and duration of treatment with AZA, previous recent (less 3 months) or current treatment with corticosteroids and the time it has started, family history as well as localization and clinical presentation of onychomycosis, as the type of fungus were recorded.

In addition, blood samples of all patients with IBD were collected for total leukocytes, polymorphonuclears and lymphocytes count at baseline, and monthly during follow-up.

#### Clinical and Laboratorial Evaluation of Onychomycosis

All patients were blindly examined for the same dermatologist (D.G.). In the suspicion of nail diseases, samples of all affected nails were routinely collected to perform direct smear and culture for fungus. The clinic onychomycosis classification was based in Baran one, of 5 types [19].

The direct smear was done through hydrolyzation of KOH at 10% and incubated a fell time in a wet chamber and subsequently evaluated under microscopic examination. The samples were considered positive if branched or septate hyphae or spores were found. Fungal culture was done through inoculation in specific media like Sabouraud Agar Dextrose and Mycosel Agar (chloramphenicol and cycloheximide) [20]. Cultures were considered positive if any dermatophyte grew up. In cases of non-dermatophytes finding, the culture was considered positive if the same organism grew up in a second occasion, while the same interpretation were applied in case of molds. The culture was considered negative if the absence of fungus growth was noticed after 4-6 weeks. To identify the species and observe the microscopic appearance of the colonies, a small superficial portion was selected by pressing an adhesive tape over it. The non adhesive side of the tape was placed over a glass slide and stained with lactophenol cotton blue

[8]. A cover slip was placed over a glass slide and directly observed through light microscopy. If initial investigations (direct smear and culture) proved negative and the clinical features were strongly suggestive of onychomycosis, the procedure was repeated following the same previous way. In order to make a statistical comparison, the IBD patients were divided in two groups: those with and without onychomycosis.

### **Statistical analysis**

The statistical analysis was performed using SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative variables were expressed as median and range or as mean  $\pm$  SD when normally distributed. Descriptive statistics of all relevant variables for the groups were calculated. Comparisons between groups as well as the possible relationships between onychomycosis with sociodemographics and IBD related data at baseline were analyzed using the parametric Student's t-test and chi-squared test, as appropriate. The level of statistical significance was set at  $P < 0.05$  and all reported  $P$ -values were two-tailed.

### **Results**

One hundred and forty one consecutive patients suffering from IBD were evaluated during a period of 15 months. The 141 patients included 61 (43.3%) males and 80 (56.7%) women with mean age of  $40 \pm 13$  years (range 18 to 73 years). The control group was formed by 100 patients, with mean age of  $45,7 \pm 11$  years, being 41 (41%)

men e 59 (59%) women (range 18 to 66 years). The sociodemographics data of both groups are demonstrated in Table 1.

Twenty-three (16.3%) of 141 patients with IBD had onychomycosis diagnosed by KOH smear, 21 (14.9%) through culture, but only 6 (6%) in the control group had the same result in both tests ( $P<0.05$ ). In IBD, the culture was positive in 21 (91%) of 23 patients with KOH smear positive and the first toe was affected in 76.1%.

The distal lateral onychomycosis was found in all 6 cases of control group and in 18 (78.3%) of IBD group (Table 2).

The sociodemographics, clinical and laboratorial characteristics of IBD patients with and without onychomycosis are demonstrated in Table 3. The significance of age was also noticed ( $P<0.05$ ). The other sociodemographics, clinics, and laboratorial values, as well as type and duration of IBD, treatment with AZA and corticosteroids, leukocytes total count, segmented and lymphocytes count, were similar in IBD with and without onychomycosis. A tendency toward the occurrence of more frequent [lymphopenia](#) in IBD patients with onychomycosis (8.7%) was observed ( $P= 0.06$ ). Furthermore, when we analyzed only patients with IBD in use of AZA (n=96), we found that the mean leukocytes count in patients with positive direct smear was significantly lower than in those who were negative

( $P<0.05$ )(Table3). Moreover, the percentage of positive cultures for fungus was significantly higher in IBD than in control group. The more frequently cultured fungus in both IBD and control were *Trichophyton rubrum* and *Candida albicans*. However, in control group the last one was found in 33,3% (Table4). Toenails had predominance of dermatophytes, while yeasts, especially *Candida albicans*, were most common in fingernails.

## Discussion

The importance of onychomycosis is very high in consequence of being a common disease, able to cause nail structure destruction and in some circumstances to disseminate, achieving other organs with serious consequences. Looking for the occurrence of onychomycosis in IBD patients and the risk factors that can act favoring its occurrence we design the actual study.

Our results have shown clearly that IBD patients are almost three times more affected by onychomycosis than control group ( $p < 0.05$ ), also being its frequency higher than that reported in community population (2%-8%) [22,2]. Nevertheless, it is similar to that described in diabetes (17% to 26%) [21,22], psoriasis (13% to 21.5%) [23,24] and infections with HIV (23.2%) [25]. The sociodemographics characteristics of people included in the study are displayed in Table 1.

It is well known that the prevalence increase with age and urbanization [2], as well as family history of onychomycosis [10].

Distal and lateral subungueal onychomycosis were the commonest type found in IBD and non-IBD studied groups. In IBD as well as in control groups, the sites most commonly affected were the first toes, a fact that is in accordance with other investigations [5,11,26]. The findings of onychomycosis caused by dermatophytes in toes and yeasts in fingers in current study, has been observed by others authors too [10,11]. The use of closed foos and repeated traumas create an ideal habitat for developing of fungus [5] making onychomycosis a penalty for people of modern civilization [27].

The sociodemographics characteristics found in IBD patients associated to onychomycosis are seen in Table 3. Most part of reports have demonstrated the correlation of onychomycosis frequency to the patients age [5,10]. Moreover, we have noticed that the IBD subjects with onychomycosis had lower counts of leukocytes ( $P=0.04$ ) during AZA therapy. In addition, we have noticed that IBD patients with onychomycosis have a trend toward a lymphopenia, a fact that was not relevant in those without nail fungus infection ( $P=0.06$ ).

To sum up, the majority (78.3%) of IBD patients investigated were found to have onychomycosis in treatment with AZA.

It is well known that immunity to the dermatophyte infection seems to be regulated to a considerable extension by T lymphocytes [28]. The AZA is able of blocking several steps involved in cell-mediated responses [29]. In addition, leucopenia and lymphopenia are adverse effects commonly observed during AZA therapy. Taken together, these findings provide evidence that in a subgroup of IBD patients, cellular immunity underlying disturbances, which might be exacerbated by AZA-induced immunosuppression, may be crucial factors determining the susceptibility for developing of onychomycosis, particularly by dermatophytes.

Thus, it seems that a substantial proportion of IBD patients can not evoke an adequate cell-mediated immune response to eliminate the fungus, especially, the dermatophytes. Such deficiency in cell-mediated immunity against fungus might be exacerbated by immunosuppressive effect of mannan-glycoprotein of the dermatophyte cell wall [30].

Our findings demonstrate that dermatophyte were the most common causative agent of onychomycosis followed by yeasts in IBD patients. Among dermatophyte fungus, *Trichophyton rubrum* was the most common isolated species while among yeasts

*Candida albicans* was the predominant. As far as we are concerned, it seems reasonable to speculate that tropical climates of Brazil, may favor, at least partially, the higher prevalence of yeasts in our patients [31], whit a lower percentage of molds. It seems relevant to pinpoint the risk of *Fusarium spp* dissemination especially in those that use AZA or corticosteroids. [32].

According to our findings, physicians must be aware that IBD patients are a group at great risk for onychomycosis. In such circumstances we suggest to screen this kind of patients, before starting treatment, seeking for onychomycosis, in order to achieve its early detection and effective management. Other studies are necessary to determine the outcome and efficiency of treatment in IBD population with fungus nail infection, especially under immunosuppressive therapy. To sum up, the prevalence of onychomycosis in IBD individuals is significant and the most important risk factors associated with nail fungal infections are older age and lower leukocytes count related to AZA therapy. To emphasize these risk factors it is very relevant when treating IBD patients, whose should be, since now, included in the high-risk groups for onychomycosis occurrence.



## Bibliography

1. Mackay-Wiggan J, Bonnie EE, Scher RK: The diagnosis and treatment of nail disorders: systemic antifungal therapy. *Dermatology Therapy* 2002;15:78-88.
2. Scher RK, Baran R: Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *British Journal of Dermatology* 2003;149 Suppl 65:5-9.
3. Summerbell RC, Kane J, Kraiden S: Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989;32:609-619.
4. Baran R, Tosti A, Piraccini BM: Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *British Journal of Dermatology* 1997;136:424-427.
5. Gill D, Marks R: A review of the epidemiology of tinea unguium in the community. *Australasian Journal of Dermatology* 1999;40:6-13.
6. Sehgal VN, Jain S: Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 2000;39:241-249.
7. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E: A new classification of onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 1998;139:567-571.
8. Matilde Iorizzo, Bianca Maria Piraccini, Tosti A: New fungal nail infections. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:142-145.
9. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S: Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:453-457.
10. Faergemann J, Baran R: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 2003;149 Suppl 65:1-4.
11. Sanjeev J, Virenda NS: Onychomycosis: an epidemio-etiological perspective. *Int J Dermatol* 2000;39:100-1003.
12. Maleszka R, Adamski Z, Dworacki G: Evaluation of lymphocytes subpopulations and natural killer cells in peripheral blood of patients treated for dermatophyte onychomycosis. *Mycoses* 2001;44:487-492.
13. Daniel CR, 3rd, Norton LA, Scher RK: The spectrum of nail disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:93-97.
14. Herranz P, Garcia J, De Lucas R, Gonzalez J, Pena JM, Diaz R, Casado M: Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: treatment with terbinafine. *Br J Dermatol* 1997;137:577-580.
15. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, Hanauer SB, McDonald JW, Feagan BG, Fedorak RN, Isaacs KL, Pike MG, Mays DC, Lipsky JJ, Gordon S, Kleoudis CS, Murdock RH, Jr.: Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527-535.

16. Plevy SE: Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1607-1617.
17. Leach MW, Bean AG, Mauze S, Coffman RL, Powrie F: Inflammatory bowel disease in C.B-17 scid mice reconstituted with the CD45RBhigh subset of CD4+ T cells. *Am J Pathol* 1996;148:1503-1515.
18. Thukral C, Travassos WJ, Peppercorn MA: The Role of Antibiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:223-228.
19. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E: A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998;139:567-571.
20. Boni E, Elewski MD: Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:S6-S9.
21. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, Rodger NW, Edmonds MW, McManus R, Summerbell RC: Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-671.
22. Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A: Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *International Journal of Dermatology* 2002;41:647-651.
23. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR, 3rd, Wateel GN, Summerbell RC: A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *British Journal of Dermatology* 1997;136:786-789.
24. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL: The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Dermato-Venereologica* 2003;83:206-209.
25. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, Gupta MA, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC: Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *International Journal of Dermatology* 2000;39:746-753.
26. Sahin I, Oksuz S, Kaya D, Sencan I, Çetinkaya R: Dermatophytes in the rural area of Duzce, Turkey. *Mycoses* 2004;47:470-474.
27. Gill D, Marks R: A review of the epidemiology of tinea unguium in the community. *Australasian Journal of Dermatology* 1999;40:6-13.
28. Dahl MV: Dermatophytosis in immune response. *J Am Dermatol* 1994;31:34-41.
29. Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN: The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1744-1748.
30. Grando SA, Hostager BS, Herron MJ, Dahl RG, Nelson RD: Binding of *Trychpyton rubrum* mannan to human monocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98:876-880.
31. Hay R: Literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:1-7.
32. Arrese JE, Pierard-Franchimont C, Pierard GE: Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *American Journal of Dermatopathology* 1996;18:196-198.

Table 1 Sociodemographics characteristics of people included in the study (n=241)

	IBD (n=141)	Control Group (n=100)	<i>P</i>
Gender			NS
Male n(%)	61 (43.2%)	41(41%)	
Female n(%)	80 (56.8%)	59 (59%)	
Age (mean ± SD)	40 ± 13	45.7 ± 11	0.001
Race			NS
Black n(%)	34 (24.1%)	18 (18%)	
White n(%)	107 (75.9%)	82 (82%)	
Origin			0.003
Urban n(%)	129 (91.5%)	100 (100%)	
Rural n(%)	12 (8.5%)	0(0%)	
Family history of onychomycosis n(%)	19 (13.5%)	8(8%)	NS

\*NS – Non significant; IBD :Inflammatory Bowel Disease

Table 2 - Clinical presentation of onychomycosis and site of infection

Clinical presentation	IBD (n=23)		Control (n=6)	
	N*	%	N*	%
Subungueal Distal and Lateral	18	78.3	6	100
White superficial	1	4.3	0	0
Total dystrophic	4	17.4	0	0
Localization				
Q1**	3	13	1.5	25
Q2**	2.5	10.8	0	0
Q3**	1.5	6.5	0	0
Q4**	1.5	6.5	0	0
Q5**	1	4.3	0	0
P1**	17.5	76.1	4	66.6
P2**	2.5	10.8	0	0
P3**	1.5	6.5	0	0
P4**	3	13	0	0
P5**	1	4.3	0	0

---



---

IBD :Inflammatory Bowel Disease

N\*Means of patients with onychomycosis in Q (fingernails) and P (toenails) considered on left and right side.

\*\* Some patients had more than one nail affected

**Table 3 – Sociodemographics, clinical and laboratorial characteristics of IBD patients**

	IBD without Onychomycosis (n= 118)	IBD with Onychomycosis (n= 23)	<i>P</i>
Age (years)(mean+/- SD)	39,0 ± 13	45,5 ± 12,5	<b>0.02</b>
Gender			0.34
Female n (%)	69 (58,5%)	11 (47,8%)	
Male n (%)	49 (41,5%)	12 (52,2%)	
Race			0.80
White	90 (76.3%)	17 (73%)	
Black	28 (23.7%)	6 (26.1%)	
Origin			0.43
Urban	107 (90.7%)	22 (95.7%)	
Rural	11 (9.3%)	1 (4.3%)	
Type Of IBD			0.94
Ulcerative colitis	42 (35.6%)	8 (34.8%)	
Crohn`s disease	76 (64.4%)	15 (65.2%)	
IBD duration (months)(means ± SD)	88.3 ± 71	102,0 ± 79	0.41
Total leukocytes (mm <sup>3</sup> )(means ± SD)	6.560 ± 1811	6.232 ± 2033	0.43
Segmentations mm <sup>3</sup> (means ± SD)	3.883 ± 1361	3.805 ± 1584	0.78
Lymphocytes mm <sup>3</sup> (means ± SD)	1.723 ± 654	1.618 ± 593	0.47
AZA use n (%)	78 (66.1%)	18 (78.3%)	0.25

AZA doses (means+/-SD)	2.1 ± 1,7	1.9 ± 0.5	0.34
Leukocytes count of patients in AZA use (mm <sup>3</sup> ) (means+/-SD)	6640 ±1878	5711±1276	<b>0.04</b>
Leukopenia n (%)	9 (7.6%)	2 (8.7%)	0.86
<a href="#">Lymphopenia</a> ; n (%)	2 (1.7%)	2 (8.7%)	0.06
Previous Corticotherapy n (%)	27(22.9%)	6(26.1%)	0.74
Corticotherapy duration (months) (means ± SD)	35.3 ± 59.3	30.3 ± 27.5	0.74

\*IBD :inflammatory bowel disease;  
AZA :azathioprine

Table 4 -Most common pathogens found in nail culture in groups with and without Inflammatory Bowel Disease

Culture	IBD (n=21)		Control (n=6)	
	n	%	n	%
<i>Trychophyton rubrum</i>	15	71	2	33.3
<i>Cândida albicans</i>	3	14.2	3	50
<i>Microsporum canis</i>	0	0	1	16.7
<i>Trychophyton mentagrophytes</i>	1	4.8	0	0
<i>Fusarium sp</i>	1	4.8	0	0
<i>Trichosporum sp</i>	1	4.8	0	0

\*IBD : Inflammatory Bowel Disease

