

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

GUSTAVO GOMES MARTINS

**TERAPÊUTICA DE ONICOMICOSSES
HUMANAS: EPIDEMIOLOGIA,
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E
USO CLÍNICO DE ANTIFÚNGICOS**

Belo Horizonte
2009

GUSTAVO GOMES MARTINS

**TERAPÊUTICA DE ONICOMICOSSES
HUMANAS: EPIDEMIOLOGIA,
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E
USO CLÍNICO DE ANTIFÚNGICOS**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para a obtenção do Grau de Especialista em Microbiologia.

Dra. MARIA APARECIDA DE RESENDE
Orientadora

Dra. CLEIDE V. BUZANELLO MARTINS
Co-orientadora

Belo Horizonte
2009

Sumário

RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivo geral.....	8
2.2 Objetivos específicos.....	8
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
3.1 Epidemiologia.....	9
3.2 Manifestações Clínicas.....	18
3.3 Tratamento.....	25
3.3.1 Mecanismo de ação das drogas antifúngicas.....	26
3.3.2 Resistência aos antifúngicos.....	46
3.3.3 Emprego clínico.....	49
3.3.4 Toxicidade e reações adversas dos antifúngicos.....	70
3.3.5 Interações medicamentosas.....	72
4. DISCUSSÃO.....	74
5. CONCLUSÕES.....	78
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

RESUMO

As onicomicoses, especialmente as dos pés, são um desafio para a terapêutica. Trata-se de uma desordem crônica, que raramente é resolvida sem tratamento quando os agentes etiológicos são fungos dermatófitos. As onicomicoses afetam mais de 8% da população em geral. Elas podem ter efeitos negativos nas funções emocional, social e ocupacional dos pacientes e podem, além disso, consumir uma quantia considerável de gastos com cuidados em saúde; pacientes afetados podem experimentar constrangimento em situações sociais e no trabalho, nas quais eles se sentem “contaminados” ou sujos, relutantes em mostrar suas mãos ou pés. Razões para um aumento dos casos de onicomicoses, associados com pacientes de idades mais avançadas podem se relacionar com, circulação periférica deficiente, diabetes *mellitus*, traumas repetitivos da unha, imunossupressão, falta de manutenção de cuidados – como corte periódico das unhas –, tempo de exposição prolongado ao fungo patogênico e uso contínuo de calçados apertados. Os fungos dermatófitos são os principais causadores de onicomicoses, mas há crescentes casos dessa doença provocada por leveduras e fungos oportunistas, de difícil tratamento, daí a importância da correta identificação laboratorial do agente etiológico. O tratamento tópico é de eficácia limitada nas unhas afetadas em pequenas áreas e mais externas, sendo que o debridamento das unhas otimiza os resultados. O tratamento oral é o mais eficaz, principalmente se houver acometimento de grandes áreas, de áreas profundas e de várias unhas. Os derivados azólicos e a terbinafina são os antifúngicos de melhores resultados no tratamento das onicomicoses. O presente trabalho teve como objetivo reunir e atualizar o estudo de diversos autores a respeito da terapêutica das onicomicoses humanas, bem como os respectivos mecanismos de ação e resistência dos fungos às drogas.

Palavras-chave: onimomicoses, infecções fúngicas das unhas, *Tinea unguium* antifúngicos, tratamento, dermatófitos, leveduras, resistência aos antifúngicos.

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade, o comprometimento fúngico das unhas constitui-se em sério problema em razão de sua elevada frequência e sua dificuldade de diagnóstico, tanto para os clínicos como para os micologistas, somando-se a esse problema uma conduta e seguimento terapêutico inadequados por parte do paciente. Esse fato pode ser bem exemplificado quando se observa a negligência dos pacientes frente a esse tipo de lesão, principalmente quando as unhas acometidas são as dos pés (SIDRIM e ROCHA, 2004).

As onicomicoses, especialmente as dos pés, são um desafio para a terapêutica. Essa é uma desordem crônica e raramente é resolvida sem tratamento, quando os agentes etiológicos são dermatófitos (GINTER-HANSELMAYER, WEGER e SMOLLE, 2008).

As onicomicoses podem acarretar em efeitos psicológicos nos indivíduos, ou seja, constrangimento em ter aparência anormal das unhas e um esforço contínuo para escondê-las (GUPTA, DONNIKOV e LYNDE, 2001). Isso fica evidente num estudo de Järv *et al.* (2004), na Estônia, sendo que a maior queixa dos pacientes foi o constrangimento trazido pela onicomicose, além do desconforto ao andar, dor e limitações no trabalho.

Tanto as oníquias como as paroníquias têm como agentes etiológicos diversos fungos e apresentam enorme importância na Medicina, dada a extrema frequência com que se apresentam na prática. (LACAZ *et al.*, 2002). A onicomicose é uma infecção fúngica que afeta tanto as unhas das mãos quanto as dos pés, podendo afetar qualquer parte desse sítio anatômico: matriz, placa ungueal e leito ungueal (FERRER, 2006).

Com o aumento do número de pessoas imunossuprimidas na sociedade, dos anos 90 para a atualidade – seja devido à ocorrência de doenças como infecção pelo vírus HIV ou devido ao uso de medicamentos imunossupressores – no caso dos transplantes e/ou doenças autoimunes – houve também aumento

significativo no surgimento de casos de onicomicoses, podendo ser esta considerada uma doença oportunista.

O tratamento das infecções ungueais causadas fungos tem gerado muitos gastos para o sistema de saúde. A onicomicose é a micose superficial de tratamento mais difícil e, mesmo nos casos em que a medicação é adequada ao agente etiológico identificado, nem sempre se obtém cura, sendo freqüentes as recidivas (LIMA *et al.*, 2008). Resistências a medicamentos e falhas da terapêutica em geral obrigam o paciente a repetir o tratamento, prolongar o tempo de administração ou mudar de medicamento e, em certos casos, a resposta ainda pode ser deficiente, com um aumento considerável no custo do tratamento (MÉNDEZ-TOVAR *et al.*, 2007).

Segundo Weitzman e Summerbell (1995), há uma tendência de proliferação das drogas para tratamento das dermatofitoses devido à variabilidade de dermatófitos e ao custo das diferentes terapias, provocando assim, um aumento da variabilidade terapêutica.

As opções terapêuticas para tratamento das infecções micóticas ainda não são tão vastas quanto às das bacterianas. Entre as classes de drogas antifúngicas mais importantes usadas em terapêuticas estão os polienos (anfotericina B), os azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol etc.), os antimetabólicos (5-fluorocitosina), as alaninas (terbinafina) e inibidores da síntese de glucana (caspofungina, micafungina e anidulafungina). Somado a isso, tem-se ainda o problema da penetração do fármaco na placa ungueal (unha propriamente dita).

O avanço dos agentes antifúngicos sistêmicos na prática médica fez com que passasse a ser importante definir sua eficácia, toxicidade e suas interações com outros fármacos. A opção mais ampla de agentes tópicos complicou o processo de seleção para o clínico e, em virtude das novas drogas azólicas, vendidas sem prescrição, também para o paciente (GOODMAN e GILMAN, 1999).

O tratamento tópico é útil em muitas infecções fúngicas superficiais. Essas enfermidades incluem as dermatofitoses, a candidíase, a *tinea versicolor*, a piedra, a *tinea* negra e a ceratite fúngica. A administração tópica de antifúngicos geralmente não tem sucesso para micoses das unhas (onicomicoses) e do cabelo

(*Tinea capitis*) e não tem utilidade no tratamento das micoses subcutâneas, como a esporotricose e a cromomicose. A eficácia dos agentes tóxicos nas micoses superficiais depende não apenas do tipo de lesão e do mecanismo de ação do fármaco, mas também da viscosidade, da hidrofobicidade e acidez da formulação. Independentemente da formulação, a penetração de fármacos tópicos em lesões hiperqueratóticas costuma ser fraca. A retirada da ceratina espessa e infectada algumas vezes constitui um complemento útil à terapia. (GOODMAN e GILMAN, 1999)

Múltiplos antifúngicos tópicos e sistêmicos estão disponíveis para o tratamento das onicomicoses, e é importante que o clínico avalie a eficácia e os efeitos colaterais das diferentes estratégias terapêuticas para, então, selecionar a mais apropriada para o paciente (NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo reunir e atualizar o estudo de diversos autores a respeito da terapêutica das onicomioses humanas, bem como os respectivos mecanismos de ação e resistência dos fungos às drogas.

2.2 Objetivos específicos

- Detalhar os agentes causadores da onicomiose em humanos e os aspectos clínicos da doença;
- Descrever os grupos de medicamentos antifúngicos existentes e disponíveis;
- Abordar os respectivos mecanismos de ação das drogas antifúngicas para tratamento de onicomioses, assim como possíveis explicações para resistência de alguns fungos à essas drogas;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Epidemiologia

Onicomicose é referenciado como um termo geral para denotar todas as infecções fúngicas das unhas; *Tinea unguium* especificamente, descreve uma invasão dermatofítica das unhas (KAUR, KASHYAP e BHALLA, 2008).

Sendo a causa mais comum de distrofia das unhas, as onicomicoses afetam mais de 8% da população em geral (GUPTA *et al.*, 2000). É sabido hoje que as onicomicoses têm um impacto substancial na qualidade de vida, com pacientes apresentando problemas, tanto funcionais quanto psicológicos com a doença (DRAKE *et al.*, 1998). Além disso, as unhas afetadas podem perder sua integridade ao redor da pele e aumentar o risco de uma infecção bacteriana secundária (NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

De fato, as onicomicoses podem ter efeitos negativos nas funções emocional, social e ocupacional dos pacientes e podem, além disso, consumir uma quantia considerável de gastos com cuidados em saúde; pacientes afetados podem experimentar embaraço em situações sociais e no trabalho, nas quais eles se sentem “contaminados” ou sujos, relutantes em mostrar suas mãos ou pés; esses pacientes também temem que possam transmitir suas infecções para familiares, amigos ou colegas de trabalho, medo esse que pode diminuir a auto-estima e evitar relacionamentos mais próximos. Empregados sofrem se é necessário envolver suas unhas afetadas em atividades como manipulação de alimentos ou onde a interação com público é requerida. Finalmente, onicomicose pode compelir trabalhadores a buscar tratamento, se a terapia for ineficaz ou muito estendida (SCHER, 1996). Essa ineficiência, logo, pode desencorajar o paciente a iniciar terapia ou a descontinuá-la, deixando-o com deformações e desconforto (ELEWSKI, 1998). Järv *et al.* (2004), na Estônia, mostraram que a maior queixa dos pacientes foi o constrangimento trazido pela onicomicose, além do desconforto ao andar, dor e limitações no trabalho.

No mundo, a prevalência de onicomicose está aumentando e vários fatores pode contribuir para esse crescimento. Primeiro, estando a população envelhecendo, há um aumento correspondente de problemas de doenças crônicas (diabetes p. ex.) e baixa circulação periférica. Segundo, o número de pessoas que são imunossuprimidas devido a infecções com o vírus HIV e uso de terapia imunossupressora, quimioterapia de câncer ou antibióticos, continua a expandir. Terceiro, a participação ativa em esportes está crescendo em clubes esportivos, piscinas de natação e uso de calçados oclusivos para exercícios (Proceedings of the international summit on cutaneous antifungal therapy and mycology workshop, 1994).

A prevalência das onicomicoses aumenta com a idade, com uma incidência de 2 – 8 % na população geral (FINCH e WARSHAW, 2007), crescendo para 14 – 28% em adultos maiores de 60 anos (GUPTA, JAIN e LYNDE, 1997). A doença é comum em adultos, porém é rara em crianças e adolescentes saudáveis até então. Entretanto, com o recente incremento de casos de onicomicose em países industrializados, crianças parecem ter maior risco de desenvolver micose de unhas, seja pela exposição crônica ao patógeno ou por fatores genéticos e imunodeficiência nessas últimas décadas; infecção pelo HIV, síndrome de Down, tratamento prolongado com corticosteróides, assim como existência prévia de *Tinea pedis* ou *T. capitis* aumentam o risco de infecção micótica (GINTER-HANSELMAYER, WEGER e SMOLLE, 2008).

Os dados de prevalência de onicomicose em crianças são escassos; em geral é estimado ser entre 0 a 2,6% (GINTER-HANSELMAYER, WEGER e SMOLLE, 2008). Lange *et al* (2006) *apud* Ginter-Hanselmayer, Weger e Smolle (2008) realizaram um estudo no norte da Polônia durante 10 anos (1993-2002) e observaram onicomicose em aproximadamente 20% dos casos de micoses superficiais diagnosticadas em crianças e adolescentes, sendo que as unhas das mãos foram predominantemente afetadas em crianças abaixo de 3 anos e as unhas dos pés eram afetadas, paralelamente, com o aumento da idade. Na maioria dos casos, *Trichophyton rubrum* foi o agente etiológico predominante (GINTER-HANSELMAYER, WEGER e SMOLLE, 2008).

Dermatófitos estão entre os agentes mais frequentemente implicados na causa de onicomicose (próximo de 90% nas unhas dos pés e pelo menos 50% na unhas das mãos). Anteriormente reconhecidos como contaminantes, leveduras são agora reconhecidos como patógenos de infecções de unhas das mãos, assim como alguns bolores (MIDGLEY *et al.*, 1994) .

Segundo Calado *et al* (2006), nos últimos anos, os casos de onicomicoses não-dermatofítica aumentaram rapidamente, sobretudo na Europa, onde são responsáveis por percentagem que varia de 1,6 a 6%. Os fatores que contribuem para a instalação de onicomicose podem ser divididos em: gênero, perturbações circulatórias periféricas, resistência diminuída, traumatismo e fatores de manutenção, como profissão, clima, disfunção hormonal (AVNER *et al.*, 2006).

Segundo Baran e Kaoukhov (2005), as unhas dos pés são 4 a 10 vezes mais afetadas que as das mãos, provavelmente por causa de seu crescimento lento e aumento à exposição de injúrias e organismos infecciosos.

Um estudo realizado por Martins *et al.* (2007), demonstrou que em 84% dos casos, a unha dos pododáctilos (unhas dos pés) correspondeu à área mais afetada com alta prevalência de *Candida parapsilosis* (47% dos casos), diferindo dos dados da literatura atual, porém a presença do dermatófito *Trichophyton rubrum* (38% dos casos) concordou com os dados atuais. Nesse estudo, a ocorrência de fungos oportunistas como *Fusarium* sp. foi de 14,7%. Esse fungo, conhecido como fitopatógeno, tem sido encontrado como agente etiológico emergente, especialmente nas infecções em humanos. A ocorrência das outras leveduras isoladas foi de 20% para *C. albicans*, 9,0% para *C. guilhermondii*, 8,0% para *Trichosporon beigelli* e 7,0% para *C. tropicalis*; já a ocorrência de outros fungos filamentosos foi de 14,0% para *Cladosporium* sp, 14,0% para *Scytalidium dimittatum* e 7,0% para *Aspergillus* sp. Ainda nesse estudo, doenças vasculares periféricas e imunodepressão ocorreram em concomitância com doença fúngica em 13,6% dos pacientes; quanto à exposição a produtos químicos, 55,4% faziam uso em atividades profissionais e/ou trabalho doméstico.

O termo *tinea unguium* é aplicado apenas para manifestações causadas por dermatófitos, mas infecções das unhas também podem ser causadas por outros

fungos como *Scopulariopsis brevicaulis* ou *Aspergillus* spp. (SEEBACHER *et al.*, 2007).

As onicomicoses podem ser determinadas, segundo Lacaz *et al.* (2002), por outros fungos não-dermatofíticos e actinomicetos, sendo:

- leveduras: *Candida albicans*, *Torulopsis* spp., *Rhodotorula* spp., *Malassezia furfur* (*M. ovalis*);
- fungos não-dermatofíticos e actinomicetos: *Hemispora* sp., *Streptomyces* sp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Fusarium oxysporum*, *Acremonium* sp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Hendersonula toruloidea*, *Pyrenochaeta unguis-bominis*, *Scytalidium hyalinum* e *Scytalidium dimidiatum*.

Segundo Finch e Warshaw (2007), em um estudo retrospectivo germânico envolvendo 5077 amostras de unhas (75% dos pés), oriundas de 4177 pacientes, 68% tiveram como agentes etiológicos de dermatófitos, 29% leveduras e 3% outros fungos filamentosos.

Além de fungos, é preciso também pensar na possibilidade de bactérias produzirem processos onicodistróficos, bem como das infecções periungueais. Assim, quando exames micológicos repetidos são negativos para elementos fúngicos e os índices de colonização bacteriana se apresentam mais elevados do que aqueles observados em lesões ungueais, pode-se pensar em onicobacteriose (MARTINS, 1984 *apud* LACAZ *et al.*, 2002).

DERMATÓFITOS

Os dermatófitos são um grupo distinto de fungos que infectam a pele, cabelo e unhas de humanos e animais, produzindo uma variedade de infecções cutâneas, sendo comumente chamadas de infecções “em anel”. No caso de isolamento de qualquer fungo proveniente de pele, cabelo ou unha deve-se suspeitar de presença de dermatófitos; entretanto outros fungos patogênicos, incluindo fungos dimórficos, podem estar envolvidos com a infecção da pele e podem ter características microscópicas semelhantes com os dermatófitos. Além disso, alguns fungos saprofíticos do ambiente podem estar relacionados,

especialmente nas unhas. Fazer uma identificação errada pode gerar graves consequências. Devido às colônias de várias linhagens dos dermatófitos variarem consideravelmente em taxas de crescimento, morfologia e produção de pigmentos, até mesmo na mesma espécie, a identificação do gênero e espécie depende de observação das características microscópicas. Entretanto, algumas características de colônias, quando presentes, podem ajudar na identificação das espécies (WINN, KONEMAN *et al.*, 2006).

Os dermatófitos são separados entre três gêneros, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*, com base principalmente nas diferenças de morfologia microscópica e esporulação fúngica.

O gênero *Microsporum* é caracterizado pela produção de várias macroconídias e poucas microconídias. As macroconídias são multiceluladas, têm parede celular grossa, espiculada ou verrucosa. A identificação das espécies é baseada na diferenças morfológicas das macroconídias. As microconídias são pequenas, hialinas podendo apresentar-se em forma de gota ou elípticas e nascem diretamente das hifas (WINN, KONEMAN *et al.*, 2006).

Marcano & Borelli (1983), citados por Lacaz *et al.* (2002), descreveram um caso de infecção ungueal, em que foi isolada por oito vezes *Arthroderma gypseum*, forma sexuada do *M. gypseum*. Vilela *et al.* (1990), também citados por Lacaz *et al.* (2002), descreveram, em 78 indígenas do norte do Estado de Goiás, lesões de onicomioses em 13 casos (3,85%), todos provocados pelo *Microsporum canis*. Garcia-Martos *et al.* (1999), citados por Lacaz *et al.* (2002), registraram, na Espanha, caso de onicomiose por *Microsporum racemosum* tratado com sucesso pelo itraconazol.

O gênero *Trichophyton* é caracterizado pela produção de muitas microconídias e pouca ou nenhuma macroconídia. As macroconídias, quando formadas, em contraste com as do gênero *Microsporum*, têm parede celular fina e lisa. O tamanho e arranjo das microconídias são importantes na identificação das espécies. A produção de pigmentos, atividade urease, capacidade de invasão do pêlo e crescimento padrão diferencial em meios de cultura, com ou sem tiamina e

niacina (ágar diferencial para *Trichophyton*) são também utilizados para identificação das espécies (WINN, KONEMAN *et al.*, 2006).

O gênero *Epidermophyton* é caracterizado pela produção de macroconídias em clave, com parede lisa, com duas a quatro células em cada e são originadas individualmente da hifa ou, mais caracteristicamente, ocorrem em cachos de duas ou três. A característica primária na identificação do gênero *Epidermophyton* é a ausência de microconídias (WINN, KONEMAN *et al.*, 2006).

As espécies de maior importância médica em ocorrência nas dermatomicoses estão listadas na tabela abaixo:

<i>Epidermophyton</i>	<i>Microsporum</i>	<i>Trichophyton</i>
<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i> <i>M. gypseum</i> <i>M. audouinii</i>	<i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. violaceum</i> <i>T. schoenleinii</i> <i>T. verrucosum</i> <i>T. concentricum</i>

São dez as espécies encontradas com elevada frequência na maioria dos laboratórios de micologia clínica humana, dentre elas: *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. audouinii*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum* e *T. schoenleinii* (SAENZ, 2001). Para Lacaz *et al.* (2002), *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* são os agentes mais comuns de onicomicoses. Segundo Mugge, Haustein e Nenoff (2007), entre os dermatófitos causadores de onicomicoses, a espécie mais comum foi *Trichophyton rubrum* (91%) e *Trichophyton mentagrophytes* (7,7%).

Em estudo de Seebacher *et al.* (2007), *T. rubrum* foi o agente mais comum nas onicomicoses, com cerca de 84% dos isolados, seguido pelo *T. Interdigitale* (*mentagrophytes*); *E. floccosum* e espécies de *Microsporum* foram extremamente raros.

Siqueira *et al.* (2006), em um estudo de amostras de unhas de pés e mãos coletadas de estudantes universitários – sendo 280 amostras, das quais 31 foram

positivas apenas ao exame direto e 20 positivas também para cultura – obtiveram *Trichophyton* como único gênero isolado, sendo a espécie *T. rubrum* a de maior frequência (80%), seguida por *T. mentagrophytes* (20%). Mezzari (1998) *apud* Siqueira *et al.* (2006) relatou o predomínio de *T. rubrum* (55,3%), seguido por *T. mentagrophytes* (21,5%) entre os dermatófitos encontrados em amostras de pele, pêlos e unhas, em Porto Alegre, RS.

Os dermatófitos são classificados em relação ao habitat natural no ambiente e o tipo de manifestação clínica como geofílicos, zoofílicos e antropofílicos. Os antropofílicos são mais adaptados aos humanos e causam, em geral, pouca sintomatologia clínica. Já os fungos zoofílicos e geofílicos tendem a provocar quadros inflamatórios mais acentuados (LACAZ *et al.*, 2002). No geral são cosmopolitas, comumente encontrados em países de clima tropical e úmido, com algumas especificidades de espécies por certas regiões. A transmissão é feita via contato direto com solo, animais ou entre humanos infectados pelos agentes, ou indireto – por meio do uso de materiais infectados, como roupas, chinelos, escovas, toalhas e lençóis – sendo que para haver infecção com surgimento de doença é necessário existir um trauma, oclusão e maceração da pele ou seus anexos, previamente. Traumas com alicates ou tesouras contaminados também podem transmitir o fungo, principalmente no caso das onicomicoses. A pele íntegra é uma barreira natural, mas a perda da sua integralidade facilita a infecção. Outros fatores, como sudorese, predisposição genética, angiopatias, neuropatias periféricas, uso de sapatos apertados, deformidades nos pés e traumas recorrentes são importantes na transmissão das dermatomicoses (LACAZ *et al.* 2002). É importante lembrar também a contribuição da diabetes *mellitus* e outras desordens metabólicas no favorecimento da instalação das onicomicoses (SEEBACHER *et al.*, 2007).

LEVEDURAS

As onicomicoses por leveduras são quase sempre provocadas por espécies do gênero *Candida*, principalmente a *C. albicans*. Na maioria desses casos observa-se processo de paroníquia, que é primário, enquanto as lesões do limbo

são secundárias – algumas vezes essas infecções estão associadas à *Staphylococcus*. Essas onicomicoses são relativamente freqüentes entre as mulheres, particularmente as que mantêm maior contato com água (cozinheiras, lavadeiras etc.). Nos homens, tal infecção pode ocorrer, em especial, nos lavadores de louças, manipuladores de frutas, jardineiros etc. (LACAZ *et al.*, 2002).

Segundo Finch & Warshaw (2007), onicomicoses por leveduras são causas menos comuns nas unhas dos pés, acometendo 1,7% desse tipo de onicomicose. Já nas unhas das mãos, onicomicoses causadas por leveduras são mais comuns, respondendo por cerca de um terço dos casos (29,2%), sendo a espécie mais freqüente a *C. albicans*. Fungos saprofíticos (*Scopularopsis* e *Scytalidium*) têm sido implicados em infecções primárias. Entretanto, há evidências sugerindo que essas colonizações seriam secundárias, já tendo sido essas unhas infectadas por dermatófitos (GUPTA *et al.*, 2003).

Dermatófitos são responsáveis por aproximadamente 90% das onicomicoses dos pés e as leveduras por 50% das infecções nas unhas das mãos (LIMA *et al.*, 2008).

Em um estudo de 200 isolados provenientes de onicomicose em quirodáctilos (dedos das mãos) de pacientes em Belo Horizonte, Minas Gerais, de autoria de Nogueira (2005), 40% (80 isolados) foram identificados como *C. parapsilosis*, 32% (64 isolados) como *C. albicans*, 26% (52 isolados) como *C. tropicalis* e 2% (4 isolados) como *C. guilhermondii*.

Civila *et al.* (1982), citados por Lacaz *et al.* (2002), registraram casos de onicólise por *Malassezia furfur*, bem como foliculite por esta levedura lipofílica. *M. furfur* pode provocar lesões de onicomicose, como registrado em quatro pacientes por Silva *et al.* (1997), citados por Lacaz *et al.* (2002).

Outros estudos citados por Lacaz *et al.* (2002) merecem atenção: Conte-Audonneau *et al.* (1995) diagnosticaram onicomicoses por bolores como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus versicolor*, *Acremonium strictum*, *Paecilomyces lilacinum* e *P. variotii*. Torres-Rodríguez *et al.* (1998) descreveram 12 casos de onicomicoses causadas por *Aspergillus*

versicolor; Lopez e Jobim (1998) registraram um caso de dermatomicose interdigital (pés) por *Curvularia lunata*; GUPTA *et al.* (1998) registraram dez casos de onicomicose por *Onychocola canadensis*; Hattori *et al.* (2000) identificaram um caso de onicomicose, no Japão, por *Chaetomium globosum*; Towersey *et al.* (1993) registraram casos de dermatofitose, com lesões de onicólise distal, pelo *Dermatophilus congolensis*, sendo que quatro novos casos foram assinalados no homem, ocorridos nos EUA, Brasil, Austrália e Nova Zelândia.

3.2 Manifestações Clínicas

São considerados como micose apenas os processos provocados por Eumicetos, ou seja, fungos propriamente ditos.

Na pele glabra, o crescimento dos dermatófitos é caracteristicamente centrífugo, com reação descamativa, eritematosa e/ou inflamatória. Quando nas unhas, estas se tornam quebradiças, espessadas, despigmentadas e sem brilho. No caso dos pêlos, as dermatomicoses podem apresentar-se de três formas: ectotrix, com esporos e/ou hifas fora do pêlo, sem penetração; endotrix, com esporos e/ou hifas dentro do pêlo; neoendotrix, esporos e/ou hifas dentro e fora do pêlo.

A terminologia clínica usada para descrever as infecções dermatofíticas envolve o conhecimento sobre fisiopatologia. *Tinea* (ou “tinha”) é um termo derivado da aparência das lesões na pele causadas por dermatófitos, podendo afetar o couro cabeludo (*tinea capitis*), a pele glabra (*tinea corporis*), virilha (*tinea cruris*), a unha (*tinea unguium*), os pés (*tinea pedis*), a barba (*tinea barbae*) e as mãos (*tinea manuum*) (ELEWSKI, 1998). As *tineas* do couro cabeludo são constituídas por placas de tonsura (cabelos fragmentados na base), com descamação e alopecia, de evolução crônica (ELEWSKI, 1998). Existem, porém, dois tipos especiais de micose de couro cabeludo, o *kérion* e a *tinea favosa* (ELEWSKI, 1998). O *kérion* é definido como uma placa, em geral única, aguda, com reação inflamatória intensa, dolorosa, com pústulas e pus (ELEWSKI, 1998). A *Tinea favosa* é a mais grave das *tineas*, pois pode provocar lesões cicatriciais com alopecia permanente (ELEWSKI, 1998). Tem como agente o *Trichophyton schoenleinii*.

Este estudo tem como foco as onicomicoses, sendo assim é necessário explanar sobre a anatomia das unhas, para melhor compreensão dos processos patogênicos causados pelos fungos.

A unidade de uma unha consiste nas estruturas: dobras ou pregas proximais e laterais, cutícula, matriz, placa ungueal (comumente chamada de unha ou também lâmina), leito da unha e o hiponíquio. A cutícula é a membrana da

prega proximal; consiste em um estrato córneo modificado e protege a matriz córnea de infecções. É na matriz córnea que está o crescimento central da unha. Com o crescimento das unhas, as células da matriz se dividem, diferenciam e queratinizam e são incorporadas na placa ungueal. A parte distal visivelmente parecida com uma “meia-lua” é chamada lúnula. A matriz se estende aproximadamente por 5mm dentro da prega proximal. A placa ungueal é a estrutura mais larga da unha e cresce em deslizamento sobre o leito da unha, sendo que depois a parte distal dessa placa torna-se desprendido do leito. O hiponíquio, o componente mais distal da unha, é composto da epiderme, incluindo uma membrana granular similar às encontradas nas superfícies palmar e solar. (ELEWSKI, 1998)

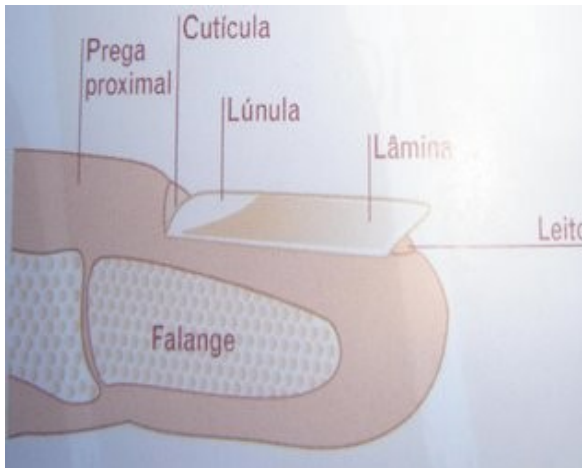


Ilustração 1: Estrutura da unha (vista lateral), disponível em <http://bp1.blogger.com>



Ilustração 2: Estrutura da unha (vista dorsal), disponível em <http://bp1.blogger.com>

As unhas da mão crescem numa taxa de 2 a 3mm por mês e as do pé numa taxa de 1mm por mês. Entretanto, são necessários cerca de 6 meses para a reposição total das unhas da mão e cerca de 12 a 18 meses para as unhas do pé. Essa taxa de crescimento é diminuída na presença de doença vascular periférica, onicomicoses e velhice (ELEWSKI, 1998).

Para o ponto de vista terapêutico, é importante – entre outras coisas – distinguir os vários tipos de onicomicoses (SEEBACHER *et al.*, 2007).

Onicomicose subungueal distolateral: essa é a forma mais comum. Vindo de uma infecção ao redor da pele, o fungo invade a parte inferior da placa ungueal via hiponíquio e se espalha gradualmente na matriz, da porção distal para a proximal. Gradualmente é desenvolvido hiperqueratose subungueal, restando a placa ungueal e causando uma descoloração amarelada (SEEBACHER *et al.*, 2007). O leito da unha se torna cornificado e o contorno da unha é perdido. Esse tipo de onicomicose pode desenvolver-se nas unhas das mãos, dos pés ou em ambos. Os dermatófitos predominam como agente causador com ocasional envolvimento de fungos não-dermatófitos. A espécie mais comum de causar esse tipo de onicomicose é o *T. rubrum*, seguido por *T. Mentagrophytes*, *T. Tonsurans* e *E. floccosum* (KAUR, KASHYAP e BHALLA, 2008).

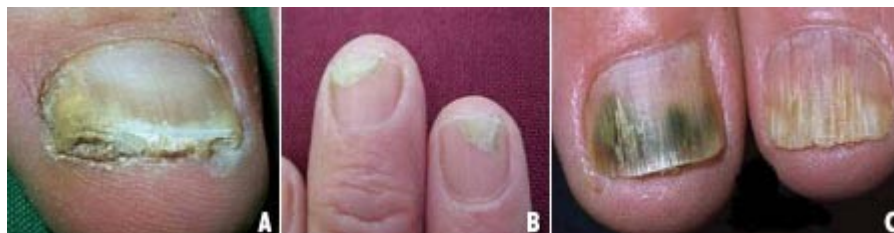


Ilustração 3: Onicomicose subungueal distolateral. Fonte: <http://www.micologia.com.br/onicomicose.shtml>



Ilustração 4: Onicomicose distal por *Trichophyton rubrum*. Fonte: <http://www.doctorfungus.org>

Onicomicose subungueal proximal: essa é a mais rara manifestação. A infecção se espalha através da pele da prega proximal, estende-se para a cutícula e prossegue para o eponíquio (prega dorsal que recobre a superfície proximal da unha). O fungo invade a placa ungueal pela matriz e prolifera distalmente com a placa ungueal (SEEBACHER *et al.*, 2007). Hiperqueratose subungueal,

descolamento da unha e eventual destruição e descascamento total da placa ungueal pode ocorrer na doença avançada. Inflamação periungueal pode ser um processo bem marcante e dolorido e em alguns casos associado com secreção purulenta. Esses pacientes são frequentemente diagnosticados erroneamente como tendo infecção bacteriana. Isso afeta igualmente as unhas das mãos e as dos pés e é primariamente causado pelo *T. rubrum*; entretanto *T. mentagrophytes* e outros agentes mais raros têm sido reportados nessa condição. A onicomicose subungueal proximal tem sido descrita com uma freqüência crescente em pacientes com AIDS. As unhas dos pés são mais comumente envolvidas (KAUR, KASHYAP e BHALLA, 2008).



Ilustração 5: Onicomicose subungueal proximal. Fonte: <http://www.micologia.com.br/onicomiose.shtml>

Leuconiquia tricofítica: essa onicomicose superficial branca das unhas do pé é principalmente causada pelo *Trichophyton interdigitale* (*mentagrophytes*) (SEEBACHER *et al.*, 2007). Porém, vários fungos não-dermatofíticos também podem causá-la, incluindo *Aspergillus terreus*, *Acremonium roseogrisum* (depois confirmado ser *Acremonium potronii*) e *Fusarium oxysporum* tem sido relacionados por Zaias *et al*, 1996.

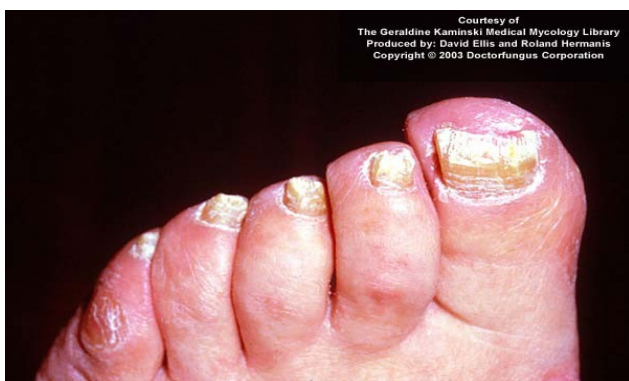


Ilustração 6: Onicomicose superficial branca. Fonte: <http://www.doctorfungus.org>

Onicomicose distrófica: as características clássicas dessa micose são observadas em presença de candidose mucocutânea crônica (CMCC), uma doença inteiramente associada com imunodeficiência. A anatomia de toda a unidade da unha fica significativamente comprometida. Entretanto, isso também pode representar o estágio final de uma onicomicose de longo tempo instalada (SEEBACHER *et al.*, 2007).



Ilustração 7: Onicomicose distrófica. Fonte:
<http://www.micologia.com.br/onicomicose.shtml>

Oniquia e paroníquia por *Candida*: esse tipo de lesão ungueal é sempre causado por espécies de *Candida*, principalmente *Candida albicans*, mas também por outras espécies como *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Uma inflamação crônica das pregas proximal e lateral é característica típica dessa infecção. Caso essa condição se prolongue, um dano na matriz pode produzir uma estrutura ungueal



Ilustração 8: Onicomicose por Candida. Fonte:
<http://www.doctorfungus.org>



Ilustração 9: Onicomicose por Candida. Fonte:
<http://www.doctorfungus.org>

irregular. A aparição de um sulco lateral é comum e pode haver descoloração devido a colonização bacteriana. Uma descoloração verde-amarronzada de uma estreita faixa da placa ungueal pode ser observada na base da prega inflamada

(SEEBACHER *et al.*, 2007). A paroníquia é a mais comum infecção ungueal por *Candida* e é marcada por edema e eritema das pregas proximal e lateral, também chamado de “unheiro”. Depois que a infecção da matriz ungueal ocorre, podem

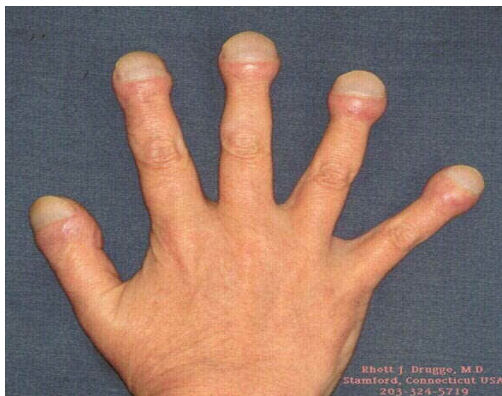


Ilustração 10: Hipocratismo digital. Fonte: <http://www.sogab.com.br>



Ilustração 11: Oníquia (A) e paroníquia (B). Fonte: <http://www.micologia.com.br/onicomiose.shtml>

ocorrer depressões transversais (“linhas de Beau”) na placa ungueal, que se torna convexa, irregular e rugosa e finalmente distrófica (KAUR, KASHYAP e BHALLA, 2008). O granuloma por *Candida* é um tipo incomum e caracterizado pela direta invasão e espessamento da placa ungueal e associação com paroníquia. Essa condição é vista em pacientes imunocomprometidos. O fungo pode afetar toda a espessura da unha, resultando, em casos avançados, no edema das pregas proximal e lateral até o dedo, desenvolvendo um pseudo hipocratismo digital ou “baqueamento digital”. Onicólise por *Candida* ocorre quando a placa ungueal separa-se do leito ungueal (KAUR, KASHYAP e BHALLA, 2008).

Clinicamente, os fungos dermatofíticos diferenciam-se das leveduras pela forma de comprometimento das unhas, observada frequentemente nessas duas situações: a primeira, envolvendo os dermatófitos, caracteriza-se por um comprometimento distal da unha, causando um quadro de oníquia, sem causar paroníquia; já as leveduras causam, com maior frequência, paroníquia, que pode estar associada ou não a uma lesão propriamente dita das unhas (SIDRIM e ROCHA, 2004).

Segundo Martins *et al.* (2007), nas unhas dos pés, *C. parapsilosis* foi mais prevalente em distrofia total e/ou área distal lateral enquanto que *C. albicans* foi o segundo agente mais comum tendo afetado principalmente o leito ungueal e

matriz proximal. Já nas unhas das mãos, *C. parapsilosis* e *C. albicans* originaram-se de acometimento distal lateral e distrofia total.

Pacientes estudados por Silva *et al.* (1997) e citados por Lacaz *et al.* (2002), apresentavam hiperkeratose subungueal distal, com infecção por *Malassezia furfur*.

Outras condições que podem causar onicodistrofias, incluindo trauma, psoríase, líquen plano ungueal e eczema, por isso um diagnóstico de onicomicose deve ser embasado por cultura ou estudo histopatológico antes do início do tratamento. A cultura dos fungos pode levar semanas para crescer, porém tem custo relativamente baixo e prova envolvimento do fungo com a lesão. O estudo histopatológico pode gerar resultados em alguns dias. Essa é a técnica de diagnóstico mais sensível e pode auxiliar em casos nos quais há alta suspeita clínica porém a cultura do fungo é negativa (NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

Segundo Ginter-Hanselmayer, Weger e Smolle (2008), as manifestações clínicas das onicomicoses em crianças são semelhantes às do adulto, com maioria dos casos sendo do tipo subungueal distolateral.

Embora pacientes assintomáticos para onicomicose tenham indicação para exame micológico, descartado por alguns autores, Siqueira *et al.* (2006) encontraram, entre os 131 estudantes assintomáticos (no universo de 280 estudantes), em 4,6% (6 estudantes) presença de dermatófitos ao exame direto, inclusive em 0,8% (um estudante) foi possível o isolamento do dermatófito em meio de cultura, correspondendo a espécie *T. mentagrophytes*.

O presente estudo não tem a pretensão de analisar o diagnóstico laboratorial diferencial das onicomicoses, apesar de esta ser uma etapa crucial para o sucesso do tratamento farmacológico.

3.3 Tratamento

Com o advento da quimioterapia com as sulfas – por Domagk em 1935 – e após a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1929, a síntese orgânica de novas drogas com atividade antifúngica originou numerosos compostos, atuando por via sistêmica ou tópica para tratamento de micoses sistêmicas ou superficiais. Até cerca de 1940, só era disponível o iodo, o ácido salicílico e o ácido benzóico para tratamento das micoses superficiais e o iodeto de sódio a 10%, via oral, para esporotricose (LACAZ *et al.*, 2002).

Associado ou não ao ácido salicílico e benzóico (“fórmula de Whitfield”), o iodo continua ainda a ser empregado, com algumas limitações, em micoses superficiais (LACAZ *et al.*, 2002).

O avanço dos agentes antifúngicos sistêmicos na prática médica fez com que passasse a ser importante definir sua eficácia, toxicidade e suas interações com outros fármacos. A opção mais ampla de preparações farmacêuticas em suas formas diversas – pós, cremes, loções, pomadas, supositórios, linimentos, loções, comprimidos, cápsulas, soluções injetáveis, óvulos vaginais - complicou o processo de seleção para o clínico e, em virtude das novas drogas azólicas, vendidas sem prescrição, também para o paciente – sem falar nas inúmeras interações medicamentosas que podem existir entre antifúngicos e outras classes de medicamentos amplamente difundidos na sociedade leiga (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ *et al.*, 2002).

O uso de uma droga antifúngica, sua via de aplicação e duração do tratamento são intimamente dependentes do diagnóstico micológico laboratorial correto e, em alguns casos, auxiliados por testes sorológicos, hematológicos, bioquímicos e radiológicos (LACAZ *et al.*, 2002).

O arsenal terapêutico dos antifúngicos é ainda bastante restrito e há necessidade de novas drogas mais eficazes e menos tóxicas (MORETTI, 2007).

Existe uma dificuldade generalizada em tratar onicomicose, pois esta se revela como um grande desafio, tanto para o micologista como para o clínico. Os fungos são difíceis de erradicar, em virtude da queratina, muito densa, que

participa da estrutura da unha. Há, ainda, pouca vascularização, explicando, assim, a pouca penetração dos medicamentos por via sistêmica, bem como o crescimento lento das unhas: 5 a 6 meses para as unhas das mãos e 12 a 18 meses para as dos pés (SIDRIM e ROCHA, 2004).

No tópico de mecanismo de ação das drogas antifúngicas, serão abordados apenas os grupos de drogas da classe dos antifúngicos que contribuem, mesmo que em forma auxiliar, para a cura da onicomicose e, acessoriamente, dermatofitoses. Grupos de extrema importância para outras infecções fúngicas – como os poliênicos com a clássica anfotericina B e até a nistatina – não serão detalhados por sua pouca contribuição na terapêutica das onicomicoses e também das dermatofitoses.

3.3.1 Mecanismo de ação das drogas antifúngicas

Temos hoje basicamente as seguintes classes de drogas antifúngicas: azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol e as mais recentes, voriconazol, posaconazol e ravuconazol); poliênicos (anfotericina B e nistatina); equinocandinas ou inibidores da síntese de glucana (caspofungina, micafungina e anidulafungina); antimetabólicos (5-fluocitosina); alilaminas (terbinafina); morfolidinas (amorolfina); griseofulvina; cipclopirox-olamina. É importante salientar que as três últimas classes são quase que exclusivamente para tratamento de micoses superficiais.

Como já relatado, este estudo se concentrou nas drogas comumente utilizadas no tratamento de onicomicoses.

a) Derivados azólicos

Os compostos azólicos são divididos em imidazóis e triazóis. Os primeiros são compostos introduzidos na terapêutica desde os anos 60 e apresentaram um marco na obtenção de drogas antifúngicas com amplo espectro de ação e toxicidade relativamente baixa para uso sistêmico. Já o segundo grupo é composto

de drogas que são metabolizados mais lentamente e têm um efeito menor sobre a síntese de esteróis humanos do que os imidazóis.

A introdução do cetoconazol na prática clínica no início da década de 1970 iniciou uma nova era na terapia antifúngica. A disponibilidade de um fármaco absorvido por via oral com baixa toxicidade permitiu a terapia ambulatorial de micoses profundas, a profilaxia, a longo prazo de pacientes imunocomprometidos e o tratamento de afecções com baixa morbidade. Todas as três opções eram pouco atraentes quando a única terapia sistêmica disponível era a anfotericina B, um fármaco tóxico de uso intravenoso. Mais tarde, agentes antifúngicos do grupo azólico, mais modernos, substituíram, em grande parte, o cetoconazol, em virtude de sua maior eficácia, de seus efeitos hormonais mínimos e da possibilidade de administração intravenosa. Medicamentos do grupo dos azóis desenvolvidos no futuro possivelmente ampliarão ainda mais o espectro antifúngico (GOODMAN e GILMAN, 1999).

Agrupamento dos azóis nas subclasses

(LACAZ *et al.*, 2002; HAMDAN e HAHN, 2006; ADAMS, 2007;
AUSMA *et al.*, 2007; KOROLKOVAS, 2008)

IMIDAZÓIS	TRIAZÓIS
Bifonazol	Fluconazol
Butoconazol	Genaconazol
Cetoconazol	Itraconazol
Clotrimazol	Posaconazol*
Eberconazol*	Pramiconazol*
Econazol	Ravuconazol*
Enilconazol*	Saperconazol*
Flutrimazol	Terconazol
Isoconazol	Vibunazol*
Miconazol	Voriconazol
Oxiconazol	
Sertaconazol	
Sulconazol*	
Tioconazol	

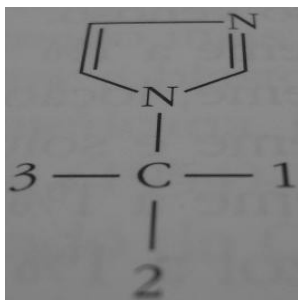
*Não disponíveis no comércio brasileiro, até o término deste trabalho.

Os azóis podem ser classificados em gerações (LACAZ *et al.*, 2002; HAMDAN e HAHN, 2006; AUSMA *et al.*, 2007) sendo:

- Primeira geração – bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, flutrimazol, isoconazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, e tioconazol. São, essencialmente, de uso tópico;
- Segunda geração – cetoconazol é o primeiro antifúngico de uso oral e amplo espectro, usado por várias vias de administração;
- Terceira geração – fluconazol e itraconazol, ativos oral, tópica e parenteralmente (o vibunazol pertence a essa geração, porém seu uso foi abandonado devido a sua toxicidade);
- Quarta geração – posaconazol, pramiconazol, ravuconazol e voriconazol são os azóis mais recentes conhecidos e desenvolvidos para uso nas infecções fúngicas graves e invasivas.

Relação estrutura-atividade

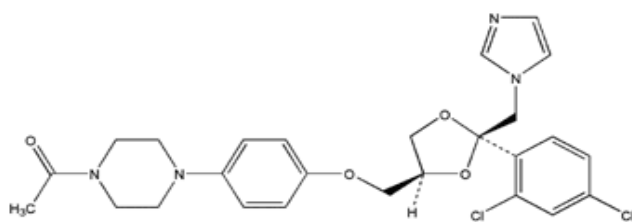
Os compostos imidazólicos são substâncias dotadas de alta versatilidade: possuem amplo espectro de atividade antimicrobiana, incluindo fungos, protozoários, bactérias e helmintos; são também relacionadas a substâncias antitireoidianas (carbimazol e metiamazol) e a antianaeróbios (metronidazol). Além disso, os derivados imidazólicos possuem evidente ação imunomoduladora, particularmente o levamisol e o tetramisol (LACAZ *et al.*, 2002). O secnidazol também é um imidazol e tem atividade antiparasitária (BRASIL-ANVISA, 2005).



*Ilustração 12: Estrutura básica dos imidazólicos.
Fonte: Lacaz et al., 2002.*

O que confere atividade antimicótica aos imidazóis são os complexos moleculares nas posições 1, 2 e 3 do anel imidazólico (ver ilustração 12). Os parâmetros essenciais para a atividade antifúngica são a presença de, pelo menos, um anel imidazólico e a união desse anel ao restante da molécula por uma ligação C-N (LACAZ *et al.*, 2002).

Os imidazóis possuem dois átomos de nitrogênio, enquanto os triazóis têm um terceiro átomo de nitrogênio no anel azólico. Apesar de haver diferenças química-estruturais entre as diversas drogas dessa classe, acredita-se que o mecanismo de ação compartilhado seja o mesmo (HAMDAN e HAHN, 2006).



ketoconazole

Ilustração 14: Estrutura química do cetoconazol
 Fonte: <http://www.doctorfungus.org>

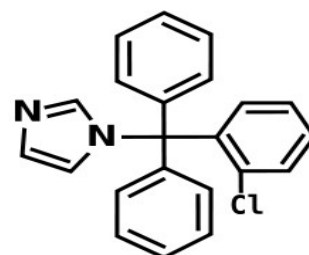


Ilustração 13:
 Estrutura química do clotrimazol. Fonte:
<http://es.wikipedia.org>

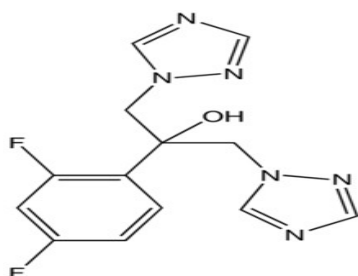
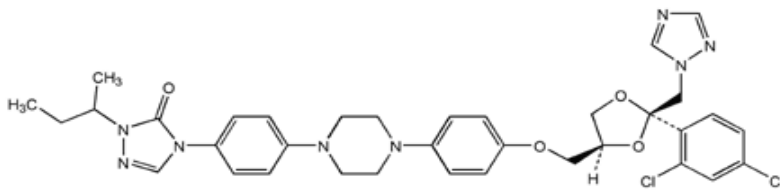


Ilustração 15: Estrutura química do fluconazol.
 Fonte:
<http://www.astrored.org>



itraconazole

Ilustração 16: Estrutura química do itraconazol
 Fonte: <http://www.doctrofungus.org>

Mecanismo de ação

Basicamente, o mecanismo de ação dos azólicos é a inibição da biossíntese de ergosterol – lipídeo base para a estrutura da membrana fúngica – pela inibição da enzima esterol 14- α -demetilase, um sistema enzimático microsomal dependente do citocromo P450. Logo, os azóis prejudicam a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e conduzem a um acúmulo de 14- α -metilesteróis (BOSSCHE *et al.*, 1995 *apud* GOODMAN e GILMAN, 1999;

HAMDAN e HAHN, 2006). Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acílicas do fosfolípídeos e prejudicar as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como a ATPase e enzimas do sistema do transporte de elétrons, inibindo, assim, o crescimento dos fungos (ou seja, os azóis são fungistáticos) (GOODMAN e GILMAN, 1999).

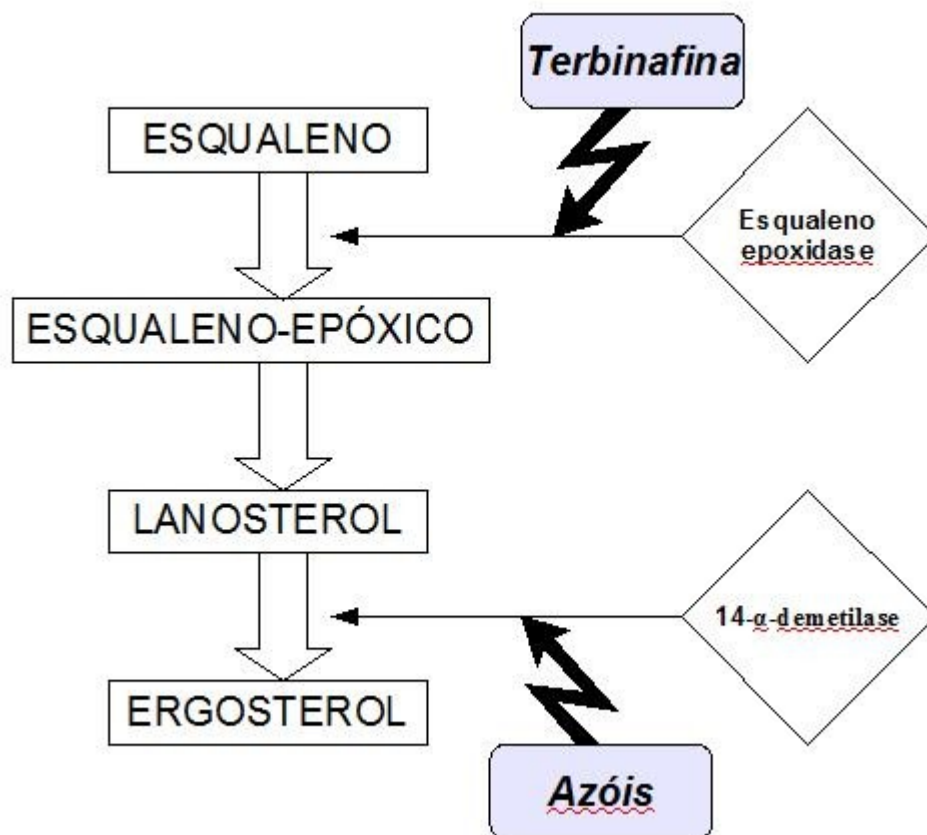


Ilustração 17: Cascata de biossíntese do ergosterol e etapas de inibição pelos antifúngicos

A diminuição da atividade das enzimas ligadas à membrana, devido à inibição da 14- α -demetilase, resulta em uma síntese desorganizada de quitina, componente essencial e necessário para transformar as células leveduriformes em micélio (LACAZ *et al.*, 2002). Um mecanismo adicional é, aparentemente, relacionado à capacidade desses compostos de inibir a atividade das enzimas mitocondriais e peroxisômicas, como citocromoxidase, peroxidase e catalase,

ocasionando acúmulo no interior das células fúngicas de níveis letais de peróxido de hidrogênio (LACAZ *et al.*, 2002).

É importante salientar que o alvo de ação dos azóis não é específico para os fungos – há na verdade uma maior afinidade de ação da droga pelas células fúngicas – podendo inibir a síntese dos esteróis em humanos, provocando, principalmente, toxicidade hepática [ver detalhes no tópico 5.3 “Emprego clínico”].

Espectro de ação e usos terapêuticos

A classe dos derivados azólicos tem atividade contra *Malassezia furfur*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e os dermatófitos; *Aspergillus* spp. tem uma sensibilidade intermediária; *Candida krusei* e o gênero *Mucor* são resistentes (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ *et al.*, 2002).

Alguns aspectos quanto ao uso dos imidazóis (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ *et al.*, 2002; ADAMS, 2007; KOROLKOVAS, 2008):

- **Miconazol:** é usado para infecções tópicas causadas por *C. albicans* e *C. glabrata*, tratamento de *tinea cruris* e *versicolor*; penetra facilmente a camada córnea da pele e persiste por mais de 4 dias após aplicação e menos de 1% é absorvido para o sangue.
- **Econazol:** é um derivado do miconazol, penetra facilmente no estrato córneo e é encontrado em concentrações eficazes até a metade da derme.
- **Bifonazol:** seu mecanismo de ação é sequencial via inibição do citocromo P450 dependente da desmetilação-C14 de esteróis e da inibição direta da HMG-CoA-redutase; este último é seletivo contra dermatófitos, não afetando as enzimas de mamíferos; é ativo contra infecções fúngicas superficiais, como aquelas causadas por dermatófitos, candidíase cutânea, pitiríase versicolor e até algumas causadas por bactérias Gram-positivas; a ação *in vitro* contra dermatófitos é fungicida e contra as leveduras, fungistática; no tratamento de onicomicose é associado com uréia a 40%; sua eficácia é semelhante à do clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol e sulconazol.

- **Clotrimazol:** é usado para afecções dermatofíticas e de candidíases da pele e mucosa vaginal.
- **Cetoconazol:** é eficaz no tratamento da blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose, pseudolesqueríase, paracoccidioidomicose, dermatofitoses, *tínea versicolor*, candidíase mucocutânea crônica, vulvovaginite por *Candida* e na candidíase oral e esofagiana; é ineficaz na terapêutica de aspergilose e mucormicose.
- **Butoconazol:** é um imidazol muito semelhante ao clotrimazol.
- **Flutrimazol:** possui atividade contra dermatófitos, leveduras e germes saprófitas, com eficácia semelhante ao clotrimazol e superior ao bifonazol.
- **Isoconazol:** é eficaz contra dermatófitos, leveduras e outros microrganismos como *Aspergillus*, *Nocardia* e *Streptomyces*; é primariamente fungistático, mas por contato prolongado pode tornar-se fungicida.
- **Tioconazol:** é um imidazol usado para tratamento da vulvovaginite por *Candida*.
- **Oxiconazol e sulconazol:** são dois imidazólicos usados para tratamento tópico de infecções dermatofíticas.

Alguns aspectos quanto ao uso e ação dos triazóis (GOODMAN e GILMAN, 1999; ADAMS, 2007):

- **Terconazol:** é um triazol cetol com semelhanças estruturais ao cetoconazol.
- **Fluconazol:** atua contra candidíase orofaríngea e esofagiana, além da candidíase vaginal – as espécies de *C. krusei* e *C. glabrata* são resistentes a esta droga, assim como espécies de *Aspergillus* – atua no tratamento da meningite criptocócica, contra histoplasmose, blastomicose, esporotricose e as dermatofitoses em geral, porém nesses casos a resposta parece ser inferior àquela obtida com o itraconazol.
- **Itraconazol:** é preferido ao cetoconazol para tratamento da histoplasmose não meníngea; é útil na esporotricose cutânea e extracutânea, pode ser usado em tratamento da candidíase orofaríngea, esofagiana, sistêmica ou vaginal,

aspergilose, bem como das onicomicoses, nas dermatomicoses resistentes à griseofulvina e da *tínea versicolor* extensa.

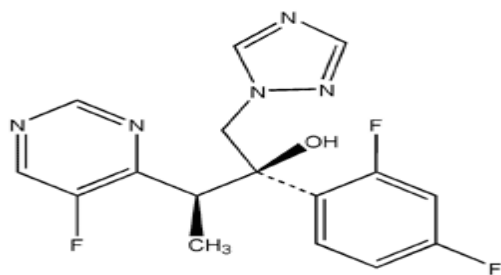
Quanto aos azóis de 4ª geração, foram desenvolvidos para ter espectro de ação ampliado, melhor biodisponibilidade, menor toxicidade e interações medicamentosas (LACAZ *et al.*, 2002; HAMDAN e HAHN, 2006; ADAMS, 2007):

- **Voriconazol:** foi desenvolvido baseado na estrutura do fluconazol; possui maior atividade contra variedade de leveduras, fungos filamentosos e dimórficos; tem boa atividade contra patógenos emergentes, em particular *Aspergillus* spp., tem atividade fungistática contra leveduras, igual ou superior ao fluconazol, itraconazol e anfotericina B; a atividade contra *Fusarium* spp. é variável; tem boa atividade contra fungos dimórficos (exceto para *Sporothrix schenckii*); parece ter atividade contra zigomicetos, *Scedosporium prolificans* e *Phaeoacremonium parasiticum*, assim como atividade contra fungos emergente oportunistas tipo *Acremonium*, *Alternaria*, *Geomyces*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis*, *Verticillium* e *Aureobasidium*; também foram registradas atividades *in vitro* do voriconazol contra *Paecilomyces*, *Pseudodallescheria boydii*, *Rhizopus* sp. e *Trichoderma* sp. Esse é o único derivado azólico de quarta geração disponível no mercado brasileiro (até o término desse trabalho).

- **Posaconazol:** é um triazol relacionado ao itraconazol, com mecanismo de ação inibidor seletivo da enzima lanosterol α -C-14-demetilase, atua sobre fungos dimórficos e outros, como *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Fusarium* spp.; ainda está passando por ensaios clínicos.

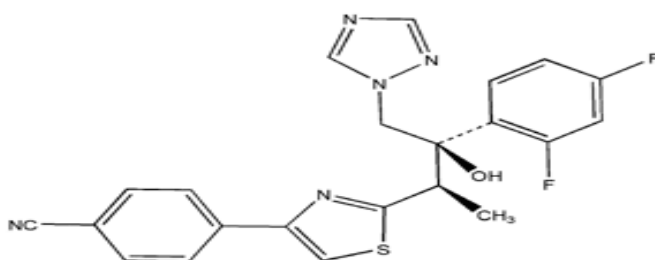
- **Ravuconazol:** é um triazol estruturalmente relacionado ao fluconazol e ao voriconazol; apresenta espectro de ação mais amplo do que o fluconazol e o itraconazol; encontra-se em estudos clínicos.

- **Pramiconazol:** é um triazol com excelente potencial para tratar infecções orais e tópicas; há evidências de ser ativo contra dermatófitos e leveduras tipo *Candida* spp. e *Malassezia* spp.; foi desenvolvido para ter afinidade superior para o sistema citocromo P450 fúngico, em particular 14- α -demetilase.



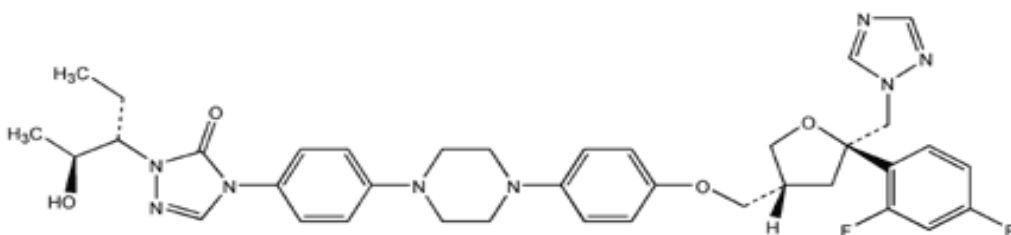
voriconazole

Ilustração 18: Fonte: www.doctorfungus.org



ravuconazole

Ilustração 19: Fonte: www.doctorfungus.org



posaconazole

Ilustração 20: Fonte: doctorfungus.org

b) Alilaminas

Essa classe de drogas antifúngicas é representada pela naftifina e pela terbinafina. Artigos referenciando a naftifina como antifúngico para tratamento de onicomicose são difíceis de serem encontrados sendo assim, foi dada atenção somente para a terbinafina como droga representante dessa classe de antifúngicos.

A terbinafina é uma alilamina com amplo espectro de atividade contra fungos patogênicos da pele, cabelo e unhas. Essa droga é fungicida em concentrações baixas contra, principalmente, dermatófitos, além de fungos filamentosos, alguns demáceos (complexo feo-hifomicose e complexo cromoblastomicose) e alguns dimórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* e *Sporothrix shcenckii*). Sua atividade contra leveduras é fungistática ou fungicida, dependendo da espécie tratada (LACAZ *et al.*, 2002; BRASIL-ANVISA, 2005).

Thappa (2007), em seu trabalho sobre tratamento de onicomicose afirma que a terbinafina é notavelmente menos efetiva contra não-dermatófitos, incluindo espécies de *Candida* e fungos filamentosos.

Mecanismo de ação

A terbinafina, como a naftifina, altera uma etapa inicial da biossíntese dos esteróis fúngicos; trata-se da inibição altamente específica da enzima esqualeno-epoxidase (ver Ilustração 17). Essa inibição acarreta no acúmulo intracelular fúngico de esqualeno resultando na morte da célula fúngica (devido a isso lhe é atribuída ação fungicida de amplo espectro). A enzima esqualeno-epoxidase não está envolvida no sistema citocromo P450 (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ *et al.*, 2002; BRASIL-ANVISA, 2005).

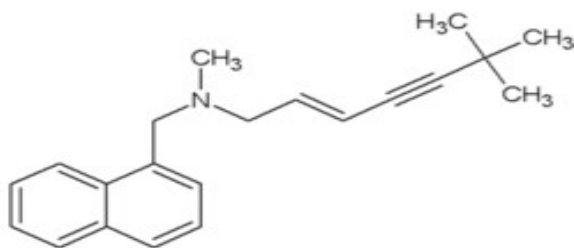


Ilustração 21: Estrutura química da terbinafina. Fonte: <http://www.astrored.org>

Apesar de não pertencer diretamente à classe das alilaminas, a **butenafina** é uma droga antifúngica sintética da classe das benzilaminas e é relacionada às alilaminas. Pode ser fungicida ou fungistática, dependendo da dose utilizada. É eficaz contra *Epidermophyton floccosum*, *M. furfur*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* e *T. tonsurans*. Pensa-se que seu mecanismo de ação seja por epoxidação do esqualeno, bloqueando a biossíntese do ergosterol fúngico. É comercializado sob a forma de creme e como cloridrato (KOROLKOVAS, 2008).

c) Morfolinas

Essa classe de antifúngicos tem como representante único a amorolfina, um fármaco de uso exclusivamente tópico que possui atividade fungistática e fungicida; tem entre seu espectro de ação dermatófitos, fungos dimórficos e alguns filamentosos, fungos demáceos e leveduras. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da síntese de ergosterol pelo fungo, atuando na via metabólica fúngica de maneira distinta dos azóis e alilaminas – atuam bloqueando duas etapas sucessivas da biossíntese do ergosterol, mediadas pelas enzimas Δ^{14} -redutase e Δ^7 - Δ^8 -isomerase; consequentemente causa acúmulo de esqualeno e outros metabólitos intermediários, gerando ação fungicida. É usada para tratamento das onicomicoses, com apresentação em creme e esmalte (“lacquer”), sendo que a última tem liberação prolongada do fármaco na unha, possibilitando aplicação semanal (SÁNCHEZ-CARAZO *et al.*, 1999; LACAZ *et al.*, 2002; SIDRIM e ROCHA, 2004).

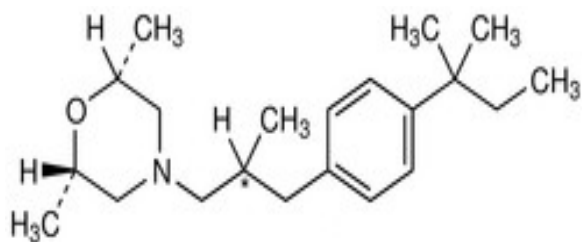


Ilustração 22: Estrutura química da amorolfina. Fonte: <http://www.medicinescomplete.com>

d) Ciclopirox-olamina

Esse antifúngico derivado da piridona possui amplo espectro de ação, incluindo dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da absorção de íons potássio, fosfato e aminoácidos pelos fungos, ocasionando morte celular. É empregado exclusivamente via tópica para tratamento de micoses superficiais; existe uma forma farmacêutica em esmalte (“lacquer”) para tratamento de onicomicoses (SÁNCHEZ-CARAZO *et al.*, 1999). Mesmo sob oclusão, menos de 1,5% são absorvidos para a corrente sanguínea; foram registradas taxas de curas para infecções causadas por *Candida* e dermatófitos entre 81 a 94% (GOODMAN e GILMAN, 1999). Estudos norte-americanos mostraram eficácia do ciclopirox contra infecção por *T. rubrum*; em outros estudos realizados fora dos EUA demonstrou-se que a droga tem amplo espectro de atividade contra espécies de *Candida* e fungos não dermatófitos, como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus niger*, *A. fumigatus* e *Scytalidium dimidiatum* (ULBRICHT e WÖRTZ, 1994).

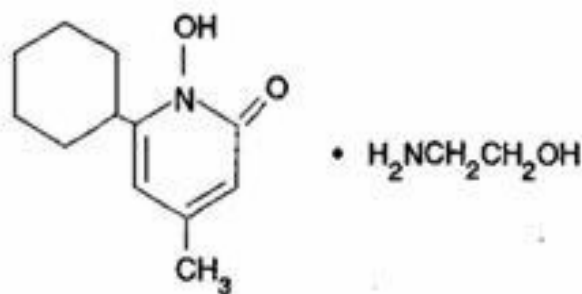


Ilustração 23: Estrutura química da ciclopirox-olamina. Fonte: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>

e) Griseofulvina

Essa droga foi isolada do fungo *Penicillium griseofulvum*, em 1939, representando o primeiro antibiótico administrado por via oral para tratar dermatofitoses. Mesmo com o advento das drogas azólicas, a griseofulvina continua sendo utilizada para o tratamento de infecções dermatofíticas (LACAZ *et al.*, 2002; SIDRIM e ROCHA, 2004). Como mecanismo de ação, desagrega o fuso

mitótico via interação com os microtúbulos polimerizados, logo, atua somente sobre os fungos que se encontram em fase reprodutiva inibindo o processo de multiplicação fúngica. O interessante é que seu mecanismo de ação é semelhante à colchicina e aos alcalóides de vinca, mas seus locais de ligação na proteína microtubular são distintos. Tem ação limitada aos dermatófitos e administração apenas oral; o fármaco é depositado em células precursoras da ceratina, sendo assim, os cabelos ou unhas em crescimento recente são os primeiros tecidos a se livrarem da infecção (GOODMAN e GILMAN, 1999; SÁNCHEZ-CARAZO, 1999).

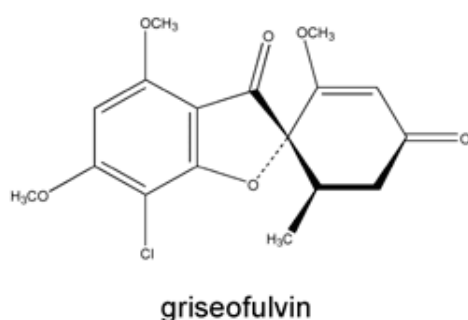


Ilustração 24: Estrutura química da griseofulvina. Fonte: <http://www.doctorfungus.org>

f) Equinocandinas

Essa classe de antifúngicos é uma das mais recentes estudadas e tem como foco, ou seja, seu mecanismo de ação, pela inibição da síntese de glucanas, ou melhor, $\beta(1,3)$ -D-glucana, um dos componentes da parede celular dos fungos; parede esta que consiste de uma camada externa de manoproteínas e uma camada interna composta por uma malha de $\beta(1,3)$ -D-glucana e quitina, entrelaçados com algumas moléculas de manoproteínas (LACAZ *et al.*, 2002; ADAMS, 2007). Os fungos que não podem sintetizar a β -glucana não conseguem manter a forma e rigidez celular, nisso acaba ocorrendo a lise celular fúngica (CHANDRASEKAR e SOBEL, 2006).

Existem, no momento, três representantes nessa classe: caspofungina, micafungina e anidulafungina; são compostos destinados à administração intravenosa.

A vantagem desse mecanismo de ação é que atua sobre componentes da parede celular fúngica, que estão ausentes nas células de mamíferos (ADAMS, 2007).

A **caspofungina** (ou acetato de caspofungina) foi o primeiro fármaco dessa classe a ser aprovado para uso em humanos. É um derivado semi-sintético de um metabólito do fungo *Glarea lozoyensis*. É utilizada para tratamento sistêmico de aspergilose invasiva, candidíases e pneumocistose; tem atividade limitada contra *Scedosporium* e *Fusarium spp.* (LACAZ *et al.*, 2002; ADAMS, 2007), *Trichosporon beigelli* e *Rhizopus arrhizus* (<http://www.doctorfungus.org>). É a única droga da classe das equinocandinas disponível no comércio brasileiro até o término desse trabalho (KOROLKOVAS, 2008).

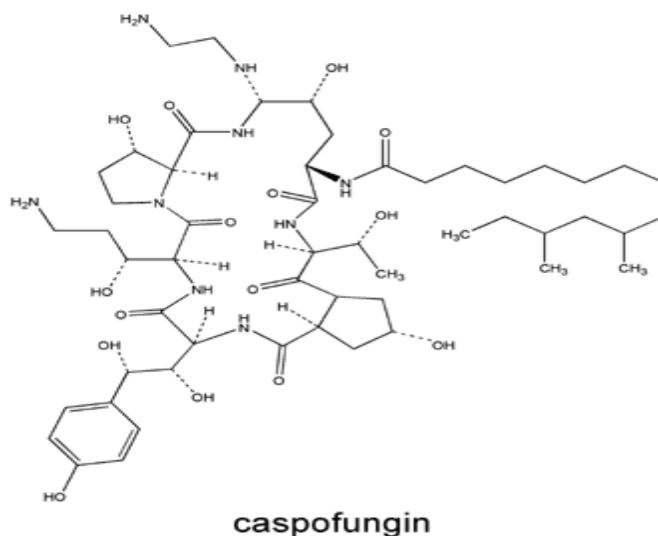


Ilustração 25: Fonte: doctorfungus.org

A **micafungina** é um composto antifúngico solúvel em água e que é derivado do fungo *Coleoptioma empedri* através de clivagem enzimática de um hexapeptídeo natural desse fungo. É um inibidor não-competitivo seletivo da $\beta(1,3)$ -D-glucana sintetase. Experimentos *in vitro* mostraram que a micafungina bloqueia a aderência da *C. albicans* às células epiteliais, demonstrando atividade contra formação de biofilmes desse tipo de *Candida*. Apresenta altos valores de CIM (concentração inibitória mínima) para *Candida parapsilosis*, *C. krusei* e *C.*

guilliermondii, porém não apresenta resistência cruzada em relação ao fluconazol; também apresenta atividade contra espécies de *Aspergillus*, mas é somente fungistático para estes; possui atividade moderada para fungos demáceos como *Cladosporium trichoides*, *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala spinifera* e *Fonsecaea pedrosoi*; não apresenta atividade contra espécies de *Zygomycetes* e *Cryptococcus*, nem contra fungos emergentes como espécies de *Fusarium* e *Scedosporium*; foi aprovado pelo Food and Drugs Administration – FDA para tratamento de candidíase esofagiana e sistêmica, além de prevenção de candidíase no período pré-transplante de células tronco-hemáticas; ainda não foi aprovada para uso em crianças. Devido o cisto de *Pneumocystis jiroveci* conter $\beta(1,3)$ -D-glucana, a micafungina demonstra potente ação contra esse patógeno, mas não diretamente contra a proliferação do trofozoíto (CHANDRASEKAR e SOBEL, 2006; <http://www.doctorfungus.org>).

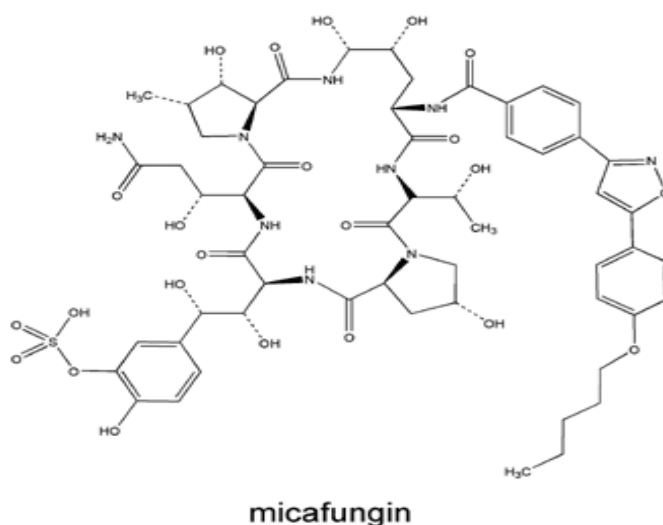
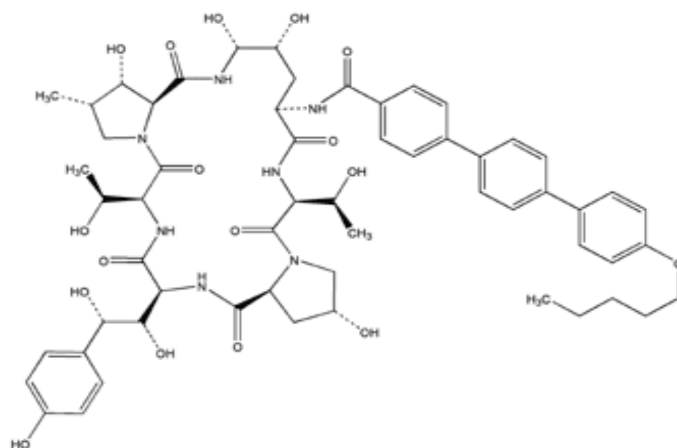


Ilustração 26: Fonte: doctorfungus.org

A **anidulafungina** é um lipopeptídeo sintetizado de produtos de fermentação do fungo *Aspergillus nidulans* e também é um inibidor não-competitivo seletivo da $\beta(1,3)$ -D-glucana sintetase. Foi desenvolvida para tratamento de infecções fúngicas invasivas e das mucosas; é um potente inibidor *in vitro* de *Aspergillus* e *Candida* spp., incluindo as espécies resistentes aos azóis

e anfotericina B. Apesar de ser considerado um antifúngico de amplo espectro, tem pobre atividade contra *Cryptococcus* e zigomicetos, pelo fato desses fungos terem quantidade de β -glucana reduzida em suas paredes celulares. É aprovada para tratamento de candidíase esofagiana e invasiva (VAZQUEZ, 2005).



anidulafungin

Ilustração 27: Fonte: doctorfungus.org

g) Outros

Existe uma plethora de agentes tópicos para o tratamento de micoses superficiais. Muitos dos fármacos mais antigos, inclusive a violeta de genciana, o carbol-fucsina, a acrisorcina, a triacetina, o enxofre, o iodo e a aminacrina, dificilmente são indicados na atualidade e não foram discutidos neste trabalho (GOODMAN e GILMAN, 1999). Os compostos selecionados abaixo compõem valiosos instrumentos auxiliares para, geralmente, fórmulas de medicamentos manipulados.

- **Tolnaftato**

Esse derivado tiocarbonato é um eficaz composto contra micoses cutâneas causadas por vários dermatófitos, sendo fungicida de amplo espectro, mas é ineficaz contra *Candida*. Tem taxa de cura para *tinea pedis* de cerca de 80% (GOODMAN e GILMAN, 1999; BRASIL-ANVISA, 2005).

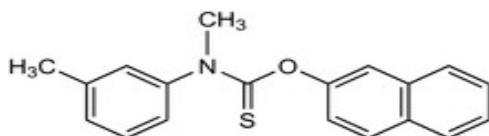


Ilustração 28: Estrutura química do tolnaftato. Fonte: <http://www.medicinecomplete.com>

- **Haloprogina**

A haloprogina é um éter fenólico halogenado com atividade fungicida contra espécies de *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Candida*. Tem como principal aplicação o tratamento da *tinea pedis*, com taxa de cura em cerca de 80%, sendo tão eficaz quanto o tolnaftato (GOODMAN e GILMAN, 1999).

- **Ácidos graxos e derivados**

Os ácidos graxos que possuem ação fungicida são, principalmente, o propiônico, undecilênico, butírico, láctico e caprílico. Desses, o mais utilizado e conhecido é o ácido undecilênico, um composto insaturado com 11 átomos de carbonos; é um líquido amarelo com odor rançoso característico e é, na verdade, apenas fungistático na prática; tem atividade contra diversos fungos, inclusive os dermatófitos; é utilizado sob a forma de sal de zinco ou de cálcio; via oral, é usado para prevenir complicações digestivas por *C. albicans*, durante o uso de antibióticoterapia. Os ácidos caprílico e propiônico possuem baixa eficácia no tratamento de dermatófitos (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ *et al.*, 2002).

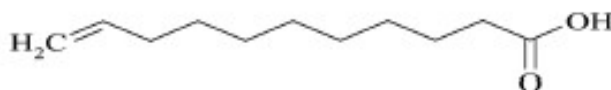


Ilustração 29: Estrutura química do ácido undecilênico.
Fonte: <http://e-legis.bvs.br/counter/uploads...> RDC73/04

● Derivados do anel benzênico

Um ungüento combinado de ácido benzóico e ácido salicílico é um produto básico para tratamento de dermatomicoses e é conhecido como “ungüento de Whitfield” (ou “fórmula de Whitfield”), geralmente usado na proporção de 2:1 (em geral, 6%:3%). Tem ação combinada fungistática do benzoato com a ação ceratolítica do salicilato. Geralmente é usado paratratamento de *tinea pedis* e, como o ácido benzóico, é apenas fungistático; a eliminação da infecção só ocorre quando toda camada córnea infectada é removida, por isso seu uso é deve ser prolongado por várias semanas a meses (GOODMAN e GILMAN, 1999; LACAZ, 2002).

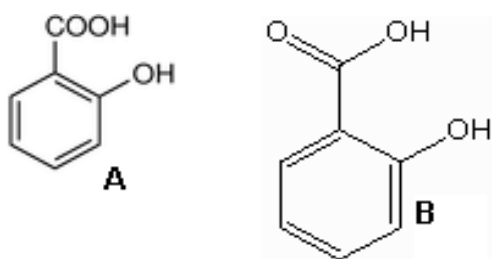
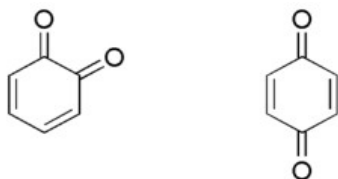


Ilustração 30: Estruturas químicas do ác. benzóico (A) e ác. salicílico (B). Fonte: <http://www.medicecomplete.com>

● Quinonas

As quinonas são dotadas de atividade fungicida sobre numerosos dermatófitos, parecendo agir por inibição das enzimas sulfidrílicas; as naftoquinonas inibem os dermatófitos *in vitro*. Vários dos derivados da quinoleína também apresentam atividade fungicida, por exemplo, o clorquinaldol exerce nítida ação inibitória sobre a *C. albicans* (1,5µ/mL), fungos dermatófitos e agentes de micoses profundas (LACAZ, *et al.*, 2002).



o-Benzoquinone p-Benzoquinone Ilustração 31:

Derivados da quinona. Fonte: <http://pt.wikipedia.org>

●Uréia a 40%

Não é, na realidade, um medicamento para tratamento de onicomicoses; atua como coadjuvante, funcionando como agente dissolvedor da unha sendo muito útil quando a terapia requer debridamento das unhas para melhor eficácia e/ou menor duração do tratamento.

●Fitoterápicos

A *Melaleuca alternifolia* é uma árvore australiana popularmente conhecida como “árvore de chá”. Produz um óleo essencial com propriedades antifúngicas, antiinflamatória e anti-séptica, cujos componentes são monoterpenos e sesquiterpenos relacionados a alguns alcoóis, terpeno-4-ol por exemplo (SYED *et al.*, 1999; HAMMER *et al.*, 2004). Em 2002, Hammer *et al.*, relataram atividade desse óleo essencial contra dermatófitos e fungos filamentosos, com atividade fungistática e fungicida. Já em 2004, Hammer *et al.*, estudando a ação de óleo de *Melaleuca alternifolia* sobre *C. albicans*, *C. glabrata* e *Saccharomyces cerevisiae* propuseram que os componentes dessa substância alteram a permeabilidade e a fluidez da membrana dos microrganismos, alterações estas alcançadas, provavelmente, por ligações dos terpenos aos ácidos graxos da membrana lipídica, gerando assim instabilidade nas membranas celulares fúngicas, além de acúmulo de trealose intracelular.



Ilustração 32: *Melaleuca alternifolia*. Fonte: <http://www.pattispotions.com>

A *Capraria biflora* L. é uma espécie de planta que cresce espontaneamente em local situado entre Recife e Olinda (Pernambuco), chamado Forno-do-sal. De acordo com Lima *et al.* (1953) *apud* Lacaz *et al.* (2002), essa planta produz um composto chamado biflorina que apresenta atividade antibacteriana e antifúngica, sendo que amostras de *Sacharomyces pastorianus*, *C. albicans* e *T. rubrum* foram inibidas na concentração de 100µ/mL. O composto tem sido usado localmente para tratamento de dermatomicoses superficiais, principalmente se forem leveduras as causadoras (SERPA, 1958 *apud* LACAZ *et al.*, 2002).

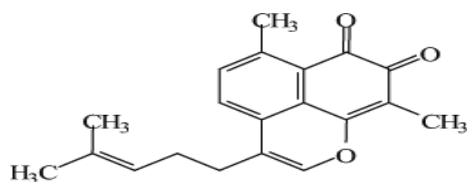


Ilustração 33: Estrutura química da biflorina. Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbfar/v17n2/07fl.gif>

Corrêa *et al.* (2007), relataram atividade fungicida para *C. krusei* dos frutos e flores da planta *Bauhinia forficata* (popularmente conhecida como Pata-de-vaca ou unha-de-vaca), sendo que a viabilidade da levedura após exposição ao extrato da planta foi determinada por oxidação mitocondrial do MTT (brometo de 3-(4,5,-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio) e foi observada uma Concentração Efetiva 50% (EC₅₀) de 36,67mcg/mL para extrato dos frutos e de 61,73µ/mL para extrato de flores. Esse trabalho expôs a importância em se pesquisar novas drogas para microrganismos com resistência já conhecida a drogas da terapêutica



Ilustração 34: Folhas e flor da *Bauhinia forficata*. Fonte: http://www.montevideo.gub.uy/botanico/fichas_spp/

convencional, como é o caso da *C. krusei* (e algumas linhagens de *C. glabrata*) resistente aos derivados azólicos.

3.3.2 Resistência aos antifúngicos

Em passado recente o uso dos azóis vem aumentando drasticamente e isso gerou preocupações em relação ao surgimento de resistência primária à droga, em espécies que costumam ser sensíveis. Uma resistência secundária à droga vem sendo claramente encontrada em um contexto específico: a candidíase orofaríngea em pacientes com infecção avançada pelo HIV-1, ocorrendo, em geral, meses ou anos após a terapia com azóis. A capacidade de detecção da resistência aos azóis tem uma dependência crucial da confiabilidade dos testes de sensibilidade *in vitro*. Espera-se que os testes de sensibilidade antifúngica continuem a ser aprimorados e que se tornem mais simples e úteis na clínica (GOODMAN e GILMAN, 1999).

Pacientes HIV-positivos frequentemente desenvolvem candidíase oral e essa taxa é de 64 a 84%, causando doenças sintomáticas em mais de 46% dos pacientes. A prevalência de resistência aos azóis é estimada em 21 a 32% nos pacientes sintomáticos e mais de 14% nos assintomáticos (WHITE *et al.*, 1998).

A espécie *Candida albicans* é predominante no envolvimento de candidíase oral em pacientes HIV-positivos, mas *C. dubliniensis* vem sendo relatada como agente desse tipo de candidíase e tem demonstrado resistência ao fluconazol *in vitro* (MORAN *et al.*, 1997).

Vários mecanismos moleculares têm sido descritos para explicar a emergência da resistência aos azólicos, tais como:

- alterações na biossíntese dos esteróis pela mutação na enzima alvo de ação da droga (esterol 14- α -demetilase), (1) com menor afinidade pelo fluconazol ou (2) aumento da expressão do gene ERG11, codificador dessa enzima (WHITE *et al.*, 1998; HAMDAN e HAHN, 2006);
- superexpressão dos genes codificadores de proteínas transportadoras de membrana do transportador tipo ABC (“ATP binding cassette”) – controladas pelos genes CDR1 e CDR2 – ou das superfamílias de facilitador maior (controlado pelo gene MDR1); essas duas hipóteses explicam o aumento de atividade das bombas de efluxo da célula fúngica, responsável pelo baixo nível

de acumulação de azólicos na célula (WHITE *et al.*, 1998; HAMDAN e HAHN, 2006).

Considerável número de mutações (polimorfismos em nucleotídeo) no gene ERG11 tem sido relatada nos últimos anos em isolados de *C. albicans*. Os pontos de mutações entre códons descritos, sendo mais comuns para resistência de linhagens da referida espécie ao fluconazol são, G464S, G465S e R467K; esse último ponto de mutação é resultado da substituição de uma arginina por uma lisina (mutação Arg → Lys ou R → K); essa alteração causa modificações funcionais e estruturais associadas com um grupo heme. O G464S é um dos mais frequentes pontos de mutação para resistência aos azóis, porém resultados de estudos mostram que a resistência de *C. albicans* e a mutação Gly ocorrem nesse códon do gene ERG11, sendo que os mesmos não estão associados (WHITE *et al.*, 1998; ORRÙ *et al.*, 2008).

Além da resistência intrínseca ao fluconazol pela *C. krusei*, há relatos de outras leveduras não-*Candida* e também resistência comprovada do *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* aos azóis (HAMDAN e HAHN, 2006). A *C. krusei* é naturalmente resistente ao fluconazol devido à presença de isoenzima alterada do citocromo P-450. A resistência de *C. glabrata* ocorre por efluxo do fármaco (SPELLBERG, 2006 *apud* ADAMS, 2007). Outras espécies fluconazol-resistentes têm sido relatadas como patógenos em pacientes recebendo fluconazol, apesar dessas espécies não serem patógenos comuns em humanos (SANDVEN *et al.*, 1997 *apud* WHITE *et al.*, 1998; ALEXANDER e PERFECT, 1997 *apud* WHITE *et al.*, 1998).

Lima *et al.* (2008) descreveram uma paciente HIV-positiva apresentando onicomiose distrófica parcial com paroníquia crônica e que já havia feito uso de fluconazol para tratamento de candidíase oral. Duas espécies de *Candida* foram isoladas sendo, *C. albicans* e *C. tropicalis*; ambas as espécies apresentaram resistência ao fluconazol e ao itraconazol. Os autores relataram que o uso frequente e prolongado do fluconazol para tratamento de candidíase mucocutânea e sistêmica tem determinado o aparecimento de leveduras resistentes a este

azólico; esse perfil de sensibilidade começa a se observar também com o cetoconazol e o itraconazol.

Alguns trabalhos demonstram que a resistência ao fluconazol pode chegar a 45%, para *C. albicans*, para pacientes que se trataram previamente e, dos isolados resistentes, 93% mostraram resistência cruzada ao itraconazol. O fato pode estar ocorrendo também com espécies outras de *Candida*. Logo, é imprescindível que se identifique as espécies de leveduras e seus respectivos perfis de sensibilidade para, principalmente, pacientes HIV-positivos com baixa contagem de células CD4+ e que receberam tratamento prévio com compostos azólicos (LIMA *et al.*, 2008).

Para os azóis de quarta geração, foram encontrados pouquíssimos relatos sobre resistência de microorganismos a essas drogas. Chandrasekar e Sobel (2006) descreveram raras resistências clínicas que aparentam serem mais comuns para *C. parapsilosis*. Orrù *et al.* (2008), em isolados de mucosa oral de moradores da região de Sardenha – na Itália, encontraram dez amostras de *C. albicans* (de um grupo fluconazol-resistente) e mais quatro (fluconazol-sensíveis) resistentes ao voriconazol. Os autores mostraram que as linhagens de *C. albicans* isoladas de candidíase orofaríngea dos pacientes dessa região possuem altos valores de CIM para o voriconazol, sendo o “n” = 14/52 (26,9%).

Em um estudo de susceptibilidade a antifúngicos de 36 isolados clínicos para itraconazol, cetoconazol e fluconazol pelo método E-test, Méndez-Tovar *et al.* (2007) demonstraram que resistência a um ou mais antifúngicos apareceram em sete isolados (19,4%) sendo três de *T. rubrum*, três de *T. mentagrophytes* e um de *T. tonsurans*; um isolado de *T. rubrum* foi resistente às três drogas azólicas; outros seis foram resistentes ao fluconazol.

Silva Barros e Hamdan (2005) *apud* Méndez-Tovar (2007) estudaram a sensibilidade do *T. mentagrophytes* de isolamentos de onicomicoses e encontraram baixa sensibilidade ao fluconazol. Outro estudo concorda com o citado acima: o fluconazol tem menor atividade entre os azóis para o *T. mentagrophytes* e o *T. rubrum* (SANTOS e HAMDAN, 2006 *apud* MÉNDEZ-TOVAR, 2007).

Para informação adicional sobre resistência aos antimicóticos, 12 casos de onicomicoses por *Aspergillus versicolor*, estudados por Torres-Rodríguez *et al.* (1998) *apud* Lacaz *et al.* (2002), mostraram, *in vitro*, que esse fungo é resistente à griseofulvina, ao fluconazol e a anfotericina B, ao contrário do itraconazol e o cetoconazol (0,50 – 4,0 µg/mL) são sensíveis.

3.3.3 Emprego clínico

Para melhor explicação das modalidades de tratamentos realizados para onicomicoses, foram descritas neste trabalho as três categorias: Monoterapia (tópica e sistêmica), Terapias Combinadas e Terapias Experimentais. Além dessas categorias, foram abordados dois tópicos sobre tratamento de onicomicose em crianças e adolescentes e em idosos.

a) Monoterapia

» Tópica

A terapia tópica para as unhas mostra-se pouco eficaz, exceto nas onicomicoses superficiais e/ou distais da placa ungueal. Os tratamentos associados tópico e oral proporcionam melhores resultados. Dentre os antifúngicos tópicos, destaca-se o ciclopirox a 8%, sob a forma de esmalte, fungicida, aprovado nos EUA para uso diário, sendo proposto no Brasil para uso em dias alternados ou três vezes por semana nos seguintes quatro meses de tratamento (SIDRIM e ROCHA, 2004).

Entre os agentes tópicos, a formulação preferida para a aplicação cutânea costuma ser a de creme ou solução. Os ungüentos são poucos cômodos e excessivamente oclusivos para as lesões intertriginosas maceradas ou fissuradas. O uso de pós e aplicações em *sprays* ou aerossóis ficam amplamente restritos aos pés e às lesões úmidas das virilhas e de outras regiões intertriginosas (GOODMAN e GILMAN, 1999).

O tratamento tópico ainda é limitado como monoterapia devido à pouca penetração do medicamento no tecido ungueal. Atualmente já existem formulações ou sistemas de liberação transungueal – em esmalte – de antifúngicos, mas as taxas de cura ainda mantêm-se inferiores às das terapias sistêmicas. Após a evaporação do veículo ou solvente da formulação, a concentração do princípio ativo de ciclopirox e amorolfina aumenta para 38,8 e 25% respectivamente, isso aumenta a difusão transungueal (THAPPA, 2007; NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

Uma conferência internacional de consenso, em 2005, recomenda o uso de monoterapia tópica se <50% da unha estiver envolvida, se a matriz não estiver afetada e se poucas unhas (3 a 4) forem afetadas (LECHA *et al.*, 2005).

Se houver suspeita de onicomicose ou paroníquia com infecção por *Candida*, é importante escolher um agente tópico (como os azóis) com boa cobertura contra leveduras, assim como dermatófitos (NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

O ciclopirox é o único medicamento em formulação em esmalte aprovado para tratamento de onicomicose nos EUA. Estudos randomizados mostram taxas de curas com uso de ciclopirox tópico (na formulação esmalte) entre 29 e 36%; o medicamento foi aplicado diariamente por 48 semanas e os pacientes tiveram, mensalmente, o debridamento mecânico das unhas (FINCH e WARSHAW, 2007; NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

Na Índia, estão disponíveis dois sistemas de liberação transungueal (os esmaltes de liberação de antifúngicos): amorolfina 5% esmalte e ciclopirox 8% esmalte. Amorolfina esmalte é aplicado uma vez por semana enquanto que o ciclopirox 8% esmalte é aplicado diariamente (THAPPA, 2007).

Na Alemanha e Áustria são disponíveis o ciclopirox 8% esmalte, amorolfina 5% esmalte e, apenas na Alemanha, bifonazol 1% adicionado de uréia 40% (SEEBACHER *et al.*, 2007).

Uma meta-análise de 11 estudos sobre ciclopirox, com 2174 pacientes no total, demonstrou taxa de cura de 52,4% (GUPTA e JOSEPH, 2000).

Em um estudo randomizado conduzido na Europa, América do Sul e Ásia, pacientes com onicomicose moderada que receberam tratamento com ciclopirox 8% esmalte, por 6 a 12 meses, tiveram taxas de cura micológica entre 47 a 67% (GUPTA, FLECKMAN e BARAN, 2000).

Na bula do ciclopirox esmalte vem uma orientação para realizar-se o debridamento e aparamento regular das unhas afetadas por profissionais adequados, mas na prática os pacientes o fazem por conta própria (FINCH e WARSHWA, 2007).

Após 24h da aplicação, a concentração do ciclopirox ficou próximo de 7,8 µ/mg na camada mais superficial da unha e 0,034 µ/mg na camada mais profunda, excedendo o CIM para muitos fungos responsáveis pela onicomicose. Apesar de haver um montante residual de ciclopirox no estrato córneo, após 14 dias do término do tratamento, suas concentrações foram reduzidas significadamente (BARAN e KAOUKHOV, 2005).

Apesar de aparentar ser inicialmente menos dispendioso, o ciclopirox tem baixa taxa de cura, o que torna essa terapia cerca de três vezes mais cara que outras. Entretanto, o ciclopirox-esmalte pode ser considerado uma opção razoável para pacientes com doença média e limitada ou inapta para tolerar a terapia oral com outros antifúngicos (FINCH e WARSHAW, 2007).

Para a amorolfina foram detectadas concentrações, após 24h da aplicação, de 1 a 6,7 µ/mg na camada mais superficial ungueal, 100 vezes superior à concentração na camada mais profunda ungueal, mesmo assim a concentração no leito ungueal excedeu a dose necessária para prevenir o crescimento de fungos responsáveis pela onicomicose (BARAN e KAOUKHOV, 2005).

Estudos *in vitro*, realizados por Franz (1992), demonstraram que tanto a amorolfina em etanol quanto em cloridrato de metileno penetram rapidamente dentro da unha, com taxas variando de 20 a 100ng/cm²/h (BARAN e KAOUKHOV, 2005).

Em um estudo multicêntrico randomizado, verificou-se que, após três meses cessado o tratamento com amorolfina-esmalte 5% houve melhora ou cura das onicomicoses em 69% dos casos em geral. Para o tratamento com duração

de 6 meses, a taxa de cura foi de 46% para aplicação semanal e 52% para aplicação duas vezes por semana (REINEL e CLARKE, 1992).

A amorolfina tem estudos a respeito de sua taxa de cura, variando entre 38 a 54%. Em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego (incluindo 157 pacientes), Lauharanta (1992), observou que a amorolfina- esmalte 5% aplicada semanalmente, por seis meses, foi significativamente mais eficaz que a amorolfina 2%. Outros estudos demonstram que a diferença de eficácia entre aplicação uma vez por semana e duas vezes por semana não é estatisticamente significativa (FINCH e WARSHAW, 2007).

A eficácia da amorolfina para penetrar na unha e permanecer na camada subungueal foi comprovada num estudo com pacientes apresentando onicomicose, no qual havia dois grupos usando amorolfina- esmalte 5% em etanol ou em cloridrato de metileno nas infecções ungueais duas vezes por semana, por quatro semanas. Subseqüentemente, foram coletadas amostras de material subungueal depois de 3, 7, 10 e 14 dias e testadas para cultura micológica e mostrar habilidade de crescimento de inóculo recente de *Trichophyton rubrum* (para indicar presença de atividade da droga). Três dias após aplicação do esmalte, 94% das amostras tiveram cultura negativa; 14 dias após, cerca de 82% das amostras ainda tiveram cultura negativa; em suma, entre o 3º e o 10º dia após aplicação do medicamento, mais de 97% das amostras tiveram inibição de crescimento da cultura e 91% das amostras ainda apresentavam esta atividade, mesmo após 15 dias do término do tratamento. Esses resultados relatam que a amorolfina em esmalte não só penetra na camada subungueal como também mantém concentração efetiva de antifúngico por, pelo menos, duas semanas após término do tratamento (MENSING, POLAK-WYSS e SPLANEMANN, 1992).

Entretanto, resultados *in vitro* e *in vivo* demonstram que, quando a formulação é em esmalte, amorolfina e ciclopirox podem penetrar eficientemente no tecido ungueal (BARAN e KAOUKHOV, 2005).

Terapias tópicas com azóis ou terbinafina podem não apresentar resultado efetivo esperado em casos de onicomicose mais graves, particularmente se a matriz ungueal estiver envolvida. O uso dessas duas classes de drogas como

preventivo de onicomicoses são raramente descritos em literatura (GUPTA e COOPER, 2008). Finlay (1999) acredita que o melhor tratamento tópico para onicomicoses causadas por dermatófitos é com uso de creme de terbinafina. Uma semana de uso tópico de creme de terbinafina 1% gera maior taxa de cura que quatro semanas em uso de creme de clotrimazol 1% (EVANS, 1994).

Outras terapias tópicas incluem bifonazol com uréia, miconazol, tioconazol, cetoconazol, tolnaftato, *Melaleuca alternifolia* (óleo fitoterápico) e até vitamina E (FINCH e WARSHAW, 2007).

Alguns resultados com solução de tioconazol a 28% sugerem cura (definido como unhas completamente normais e exame direto micológico negativo) de 22% a 89% dos pacientes (FINCH e WARSHAW, 2007).

É interessante observar que, num estudo dirigido por Syed *et al.* (1999), o óleo de *Melaleuca alternifolia*, quando usado sozinho não demonstrou resposta antifúngica esperada (mesmo após 8 semanas de tratamento); entretanto, quando usado combinada com um sal de butenafina, essa formulação composta em creme tratou eficientemente onicomicose de unhas dos pés. Também foi bem tolerado e bem aceito pelos pacientes.

Alguns médicos recomendam uso de antifúngico tópico várias vezes por semana depois de completado a terapia oral para prevenir reincidência, porém existe pouca informação sobre a eficácia dessa prática (NUNLEY e CORNELIUS, 2008). Existe o uso profilático de esmaltes de liberação de antifúngicos para prevenção secundária em casos de onicomicoses severas (THAPPA, 2007).

Finalmente, é indicada aplicação de drogas antifúngicas fungistáticas apenas para infecções que ainda não tenham atingido o estrato córneo, caso contrário, deve-se aplicar drogas fungicidas (FINLAY, 1999).

► Sistêmica

Enquanto o uso de formulações tópicas (como cremes e esmaltes) é utilizado em situações que poucas unhas estão envolvidas com onicomicose, a terapia oral com drogas antifúngicas deve ser considerada quando grande número

de unhas, grande área dessas ou a matriz ungueal estão envolvidos com a doença (GUPTA e COOPER, 2008).

A griseofulvina, o primeiro agente antifúngico promissor para o tratamento das onicomicoses, tem baixa afinidade pela queratina ungueal, onde a concentração da droga declina mais rapidamente do que no plasma. Devido ao crescimento lento da unha, a griseofulvina deve ser administrada por cerca de 12 a 18 meses, na dose de 500mg, duas vezes ao dia. Atualmente a griseofulvina vem sendo substituída pelos antifúngicos mais modernos, como, por exemplo, itraconazol, fluconazol e terbinafina, apesar do seu baixo custo (SIDRIM e ROCHA, 2004). A desvantagem do tratamento prolongado com a griseofulvina reside no aparecimento de reações de intolerância caracterizadas, principalmente, por cefaléia, prurido anal, náuseas, insônia e sensação de mal-estar (LACAZ *et al.*, 2002).

A griseofulvina oral já está disponível há muito, porém seu uso é limitado devido ao seu curto espectro de ação, necessidade de tratamento por períodos prolongados, baixas taxas de cura (cerca de 30%) e altas taxas de abandono no tratamento (THAPPA, 2007). Gupta, Ryder e Johnson (2004) relataram taxa de cura de 60% em tratamento com griseofulvina. Essa droga é eficaz contra dermatófitos, porém não tem ação contra não-dermatófitos e espécies de *Candida* (FINCH e WARSHAW, 2007). Por outro lado griseofulvina é a única opção de terapia oral para crianças aprovada nos EUA e na Inglaterra (THAPPA, 2007). Na Áustria e Alemanha a griseofulvina micronizada encontra-se disponível sendo recomendado, nesses países, uso contínuo da droga até que as unhas apresentem crescimento sadio novamente. O tratamento por 12 meses é requerido para as onicomicoses dos pés, com dosagem de 500 mg/dia (e até 1g/dia em alguns casos); o esquema terapêutico tem melhor proveito em duas tomadas após as refeições (SEEBACHER *et al.*, 2007); Finch e Warshaw (2007) também recomendam a dosagem da griseofulvina de 500 a 1000 mg/dia. Esses autores explicam que a baixa taxa de cura da droga é devido à baixa afinidade da droga pela queratina; a droga não é mais detectada no extrato córneo depois de 48 a 72h após o término da terapia, por isso o tratamento necessita ser continuado

até a reposição da nova unha, podendo este tempo durar de até 12 a 18 meses para as unhas dos pés. Atualmente, a griseofulvina é raramente utilizada para tratar onicomicoses.

Introduzido na prática clínica em 1980, o cetoconazol foi o primeiro azólico para o tratamento da onicomicose, na dose de 200 mg/dia, por 4 meses. Esse antifúngico apresenta maior afinidade pela queratina ungueal, sendo detectado na porção distal da unha 11 dias após o início do tratamento. Como maior problema cita-se seus freqüentes efeitos colaterais (SIDRIN e ROCHA *et al*, 2004).

O itraconazol é um composto altamente lipofílico que penetra rapidamente na placa ungueal, já sendo detectado na porção mais extrema distal da unha após sete dias do início da terapia. É ativo contra dermatófitos, leveduras, bolores, fungos dimórficos e demáceos (FINCH e WARSHAW, 2007). Devido à concentração terapêutica de o itraconazol persistir na placa ungueal por tempo considerável após término do tratamento oral, a terapia intermitente ou em pulsos – com altas doses diárias para alcançar e manter concentrações terapêuticas – é possível e é uma alternativa à terapia contínua (EVANS e SIGURGEIRSSON, 1999).

Crawford *et al.* (2002) avaliaram estudos sobre esquema de tratamento para o itraconazol e encontraram diferença não significativa entre a administração contínua de 200 mg/dia durante 3 meses e a pulsoterapia de 400 mg/dia numa semana por mês, nos mesmos 3 meses.

Nos EUA, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou três medicamentos para tratamento oral de onicomicoses: griseofulvina, itraconazol e terbinafina (NUNLEY e CORNELIUS, 2008). O esquema posológico para o itraconazol é de 200 mg/dia por 12 semanas para as unhas dos pés e seis semanas para as unhas das mãos. Por outro lado, pode-se utilizar o regime de pulsos, de 200 a 400mg duas vezes ao dia durante uma semana por mês, repetindo-se o esquema por dois ou três meses (ou seja, dois ou três “pulsos” da droga) para infecções nas unhas das mãos; são necessários de três a quatro pulsos no caso de infecções nas unhas dos pés. O esquema de administração pulsada tem vantagem de reduzir o custo do tratamento, as complicações durante

este e ter sua efetividade pouco diminuída em relação ao esquema contínuo (THAPPA, 2007; NUNLEY e CORNELIUS, 2008), apesar do fato de que a pulsoterapia pode resultar em menor taxa de cura que a terapia contínua (FINCH e WARSHAW, 2007). O esquema posológico padronizado para a terbinafina é de 250 mg/dia por 12 semanas para infecções nas unhas dos pés e por seis semanas para infecções nas unhas das mãos (THAPPA, 2007; NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

O cetoconazol não é recomendado para terapia de onicomicose devido ao seu potencial hepatotóxico e a viabilidade de outras terapias orais (GUPTA e COOPER, 2008).

O fluconazol é usado principalmente para tratar candidíase mucocutânea e sistêmica, mas tem sido usado com moderado sucesso para tratar onicomicoses. Essa droga apresenta a vantagem de poder ser administrada uma vez por semana, na dose de 150 a 450 mg (FINCH e WARSHAW, 2007). Faergemann e Laufen (1996) *apud* Lacaz *et al.* (2002) verificaram que o fluconazol atinge altas concentrações nas unhas, com níveis muito superiores às CIM para dermatófitos, depois de apenas um mês do uso de doses semanais.

Crawford *et al.* (2002), em análise de estudos sobre tratamento com fluconazol, observaram uma taxa de cura de 61% com administração de 450mg/semana para tratamento de onicomicose com nove meses de duração e de 34% com quatro meses.

A terbinafina tem-se mostrado uma opção altamente eficaz nos estudos clínicos para tratamento de onicomicoses. A administração contínua dessa droga é mais eficaz que a modalidade em pulsos; Warshaw *et al.* (2005) comprovaram esse fato quando compararam as duas modalidades de terapia para a terbinafina num estudo randomizado duplo-cego em 306 pacientes com onicomicose distal subungueal. Os pacientes usaram 250 mg/dia da droga durante três meses em regime contínuo e para pulsoterapia, 500 mg/dia durante uma semana a cada mês, num total de três meses; as taxas de cura (contínuo vs. pulsoterapia) foram, de cura micológica = 71% vs. 59%; cura clínica = 45% vs. 29%; cura completa = 41% vs. 28%, respectivamente. Logo, ao contrário do itraconazol, a pulsoterapia

com terbinafina não tem tanto êxito quando comparada com sua terapia contínua (SIGURGEIRSSON *et al.*, 2006).

Santos (2004), em sua dissertação sobre susceptibilidade a drogas antifúngicas para o *T. rubrum*, demonstrou que a terbinafina foi a droga que apresentou a maior atividade *in vitro*; o cetoconazol e fluconazol foram as drogas com menor atividade *in vitro* (maiores valores dos CIM); o itraconazol apresentou uma taxa significativa de amostras susceptíveis dose-dependentes.

Evans e Sigurgeirsson (1999) demonstraram, num estudo duplo-cego e randomizado com 496 pacientes, que o tratamento contínuo com terbinafina por 12 a 16 semanas alcança maiores taxas de cura clínica e micológica que a pulsoterapia com itraconazol no mesmo período, além de a terbinafina ser segura e bem tolerada em 12 ou 16 semanas contínua. Os autores sugerem que a maior eficácia da terbinafina frente ao itraconazol ocorre por causa das diferenças das concentrações fungistática e fungicida das drogas: enquanto que a terbinafina alcançou concentrações na placa ungueal 100 vezes superior à concentração mínima fungicida – MFC, as concentrações alcançadas pelo itraconazol na placa ungueal ficaram entre os limites de ação fungistática e fungicida.

Em uma meta-análise de 36 estudos de monoterapia oral para onicomicose foi demonstrado que pacientes que receberam tratamento com terbinafina obtiveram maiores taxas de cura micológica (76%), em relação aos tratados com griseofulvina (60%), com fluconazol (48%), com itraconazol contínuo (59%) ou com pulsos de itraconazol (63%) (GUPTA, RYDER e JOHNSON, 2004).

Brautigam *et al.* (1995), em um estudo duplo-cego randomizado comparando itraconazol e terbinafina (ambos administrados continuamente) para tratamento de onicomicose nos pés, demonstraram que a taxa de cura para terbinafina foi de 81% e para o itraconazol de 63%; a cultura negativa alcançou 92% para o grupo que usou terbinafina e 67% para o que usou itraconazol; o comprimento das unhas curadas foi de 9,44mm para o grupo que usou terbinafina e de 7,85mm para o que usou itraconazol. Entretanto, esse estudo mostrou que tanto o tratamento com 250 mg/dia de terbinafina quanto 200 mg/dia de

itraconazol foram bem tolerados e efetivos com as 12 semanas de tratamento para onicomicose dos pés.

Em estudo de tratamento com griseofulvina na dosagem de 500 mg/dia durante três meses demonstrou-se haver taxa de cura significativamente inferior ao tratamento com terbinafina, com 250 mg/dia no mesmo período de tempo, sendo a taxa de cura para griseofulvina de 45% e para terbinafina de 84% (FAERGENANN *et al.*, 1995 *apud* CRAWFORD *et al.*, 2002).

Um estudo de meta-análise randomizado e controlado sobre terapia sistêmica para onicomicose demonstrou que a terbinafina produziu taxa de cura de 76%, sendo mais alta que as taxas do fluconazol (48%), itraconazol em regime contínuo (59%), itraconazol em pulso (63%) e griseofulvina (60%) (GUPTA, RYDER e JOHNSON, 2004).

No estudo de Thappa (2007) são descritas as taxas de cura para terbinafina como 80 a 90% para unhas das mãos e 70 a 80% para as unhas dos pés. Para o itraconazol foram descritas taxas de 35 a 80%, em ambas as modalidades de tratamento: administração contínua e pulsada. Mesmo não sendo aprovado para tratamento oral de onicomicoses, o fluconazol tem sido utilizado principalmente na modalidade de administração em pulso, de 300 a 450 mg por semana; esse esquema de tratamento tem a vantagem de reduzir riscos com a terapia oral e o custo final do tratamento. Na dosagem de 450 mg por semana, durante três meses, o uso de fluconazol foi associado com taxa de cura de 90% para onicomicose nas unhas das mãos (DRAKE *et al.*, 1998).

Um recente estudo (modalidade “cego”) demonstrou taxa de cura micológica de 90% com uso de pulsoterapia com itraconazol, taxa similar à encontrada para terapia contínua com terbinafina, de 82% (MINATI *et al.*, 2005).

O itraconazol é indicado na Alemanha e Áustria em regime de pulsoterapia, na dosagem de 2 cápsulas (de 200mg) tomadas duas vezes/dia por uma semana, seguido de outras três semanas sem tratamento. Esse ciclo é repetido três vezes e, por razões de toxicidade, não devem ultrapassar esses três ciclos; é recomendada a remoção da unha doente antes do início do tratamento para obtenção de melhor resultado. Ainda na Alemanha e Áustria, a terbinafina está

disponível para tratar onicomicoses na dose de 250 mg/dia e a duração usual do tratamento é de três meses, podendo esse período passar de seis meses para casos de onicomicose dos pés; no caso de co-infecção por leveduras a continuação do tratamento com terbinafina só é indicada se houver resposta nos primeiros dois ou três meses. Nesses países, o fluconazol é usado na dosagem de 150 a 300 mg/semana, podendo variar de cinco meses de tratamento (unhas das mãos) a 12 (unhas dos pés) (SEEBACHER *et al.*, 2007). As sociedades germânicas recomendam, caso haja interrupção do crescimento das unhas ou a lesão tenha difundido proximalmente, iniciar novo tratamento, de preferência com antifúngico diferente e perdurar por, no mínimo, quatro semanas, ou até o crescimento normal da unha (SEEBACHER *et al.*, 2007).

Apesar de a terbinafina ter melhor custo-benefício, o itraconazol possui maior espectro de atividade antifúngica (FINCH e WARSHAW, 2007).

Para o tratamento de onicomicose causada por leveduras, o itraconazol é o agente mais efetivo quando *Candida* sp. está envolvida, e deve ser administrado sob o mesmo esquema para tratamento para dermatófitos (visto anteriormente) sendo a duração de dois meses para as unhas das mãos e três a quatro meses para as unhas dos pés; na Alemanha e Áustria o itraconazol não é indicado no esquema de pulso, mas sim na dosagem de 100 mg/dia até a cura da doença. O fluconazol também pode ser utilizado com igual eficiência em onicomicoses causadas por *Candida*, sendo administrado na dosagem de 50 mg/dia ou em pulsoterapia com 300 mg/semana; a duração do tratamento é de seis semanas nas infecções das unhas das mãos e de três nas unhas dos pés (SEEBACHER *et al.*, 2007; THAPPA, 2007).

Nogueira (2005), em sua dissertação sobre onicomicoses verificou que a terbinafina foi a droga que apresentou menor atividade *in vitro* sobre diferentes espécies de *Candida*, exceto para *C. parapsilosis*, espécie na qual a droga teve boa eficácia no estudo; não houve diferenças significativas entre os valores de CIM para leveduras do grupo de pacientes que relataram uso prévio de antifúngicos.

Minati *et al.* (2005) *apud* Finch e Warshaw (2007) conduziram um estudo comparando quatro pulsos de itraconazol (400 mg/dia durante uma semana a cada mês) com quatro pulsos de terbinafina (250 mg/dia durante uma semana a cada mês); dos 23 pacientes portadores de infecção por espécies de *Candida*, os tratados com itraconazol obtiveram cura completa em 92% dos casos e os tratados com terbinafina, 40%.

Os casos de onicólise estudados, por Civila *et al.* (1982) *apud* Lacaz *et al.* (2002), provocados por *M. furfur* responderam ao tratamento tópico com derivados imidazólicos, bem como com o emprego, via oral, do cetoconazol.

Estudos de tratamento de onicomicoses causadas por não-dermatófitos são bem mais limitados, entretanto o itraconazol parece ser mais efetivo que a terbinafina para infecções causadas por *Candida* (NUNLEY e CORNELIUS, 2008). No tratamento de onicomicoses causadas por fungos não-dermatófitos, como alguns fungos saprófitas, o itraconazol é a droga de escolha por ter um amplo espectro de ação (GUPTA, RYDER e BARAN, 2003). Se a onicomicose é causada por *Scopulariopsis brevicaulis* é indicado tratamento com itraconazol e terbinafina; o fluconazol tem ação fraca nesse caso (SEEBACHER *et al.*, 2007). Um caso de onicomicose por *Chaetomium globosum*, descrito por Hattori *et al.* (2000) *apud* Lacaz *et al.* (2002), foi tratado com sucesso pelo itraconazol.

Utilizando-se do estudo de Crawford *et al.* (2002) – que avaliou 32 estudos randomizados sobre terbinafina, itraconazol, griseofulvina, fluconazol e cetoconazol –, não foram detectadas grandes diferenças de resultados entre tratamento de onicomicose nos pés com terbinafina (250 mg/dia) e itraconazol (400 mg) em pulsoterapia por três meses. Porém, a terbinafina (250 mg/dia) demonstrou ser mais eficaz que o itraconazol (400 mg em pulsoterapia) para tratamentos prolongados de onicomicose nos pés, ou seja, de 11 a 12 meses.

b) Terapias combinadas

» Avulsão e tratamento tópico

Para encurtar o tempo de tratamento sistêmico, preconiza-se a remoção das unhas afetadas (LACAZ *et al*, 2002). A avulsão da placa ungueal, ou unha propriamente dita, é conseguida pelos seguintes métodos: cirúrgico, mecânico (lixamento) ou químico com uso de emolientes do extrato córneo, como a uréia a 40%; nesse último caso a avulsão é dita debridamento ou remoção não traumática. Geronemus (1992) cita ainda um método que utiliza laser de CO₂ para avulsão da unha. A avulsão cirúrgica não é mais indicada porque, além de ser um método muito doloroso, acarreta em problemas futuros na estrutura da unha. Apesar de ser mais rápida, a avulsão cirúrgica apresenta também os inconvenientes da anestesia local, riscos de sangramento, infecções, entre outros; também tem limitações em doentes diabéticos, com insuficiência arterial periférica e outras doenças (LACAZ *et al*, 2002). O debridamento químico da unha afetada aumenta a resposta ao tratamento (SEEBACHER *et al.*, 2007).

Degreef (1992) *apud* Lacaz *et al.* (2002) indica fórmula à base de 30% de ácido salicílico, 40% de uréia ou 50% de iodeto de potássio (linimento). A pele circunvizinha deve ser protegida com um adesivo. Pode ser coberta com papel celofane ou material semelhante, após a aplicação do medicamento sobre as unhas afetadas. A porção distal do dedo ou artelho deve ser coberta por uma semana. Depois desse período a unha inteira pode ser removida, sem dor.

A avulsão química com uréia a 40% tem sido combinada com tratamento local com tolnaftato a 2% e com bifonazol a 1% (FINCH e WARSHAW, 2007). Além do uso desses dois compostos adjuvantes ao debridamento, existem formulações em esmalte de amorolfina e ciclopirox. O uso do creme combinado de uréia a 40% com bifonazol a 1% atinge taxa de cura de 63% a 90% (FINCH e WARSHAW, 2007).

Excelentes resultados foram alcançados com avulsão da unha e aplicação de creme de cetoconazol ou ciclopirox sob oclusão, com cura total em 6 meses a um ano de tratamento (BADEN, 1994 *apud* GROVER *et al.*, 2007). Em geral, esse

tipo de tratamento pode alcançar eficácia moderada (56% dos casos), e é indicado quando não pode haver tratamento oral muito longo; não é indicado para pacientes com onicomicose distrófica total; a oclusão melhora os resultados dos tratamentos (GROVER *et al.*, 2007).

Um estudo sobre uso de terbinafina tópico, com ou sem debridamento das unhas infectadas mostrou que o debridamento das unhas acelera em muito a cura da doença (TAVAKKOL, FELLMAN e KIANIFARD, 2006). Seebacher *et al.* (2007) demonstraram a cura em 71% dos pacientes que tiveram debridamento das unhas e 51% para os que não utilizaram esse processo.

►► Avulsão e tratamento oral

Tem sido sugerido que antifúngicos orais com diferentes mecanismos de ação podem prover efeitos sinérgicos direcionando melhor a atividade fungicida. Esses métodos ainda requerem melhores estudos para verificar a sua eficácia e ainda não são aceitos como padrões de tratamento (GUPTA e COOPER, 2008).

Um recente estudo demonstrou que pacientes idosos, recebendo debridamento agressivo em conjunto com tratamento oral com terbinafina apresentaram maiores taxas de curas que o tratamento sem debridamento (TAVAKKOL, FELLMAN e KIANIFARD, 2006).

Para onicomicoses causadas por fungos não-dermatofíticos a avulsão da unha, seguida de terapia oral durante o período de recrescimento da unha é provavelmente o melhor método (ROBERTS, TAYLOR e BOYLE, 2003). De acordo com o exposto até agora, o itraconazol oral parece ser a melhor opção para esse tipo de onicomicose devido a seu amplo espectro de ação.

►► Uso de amorolfina tópica e griseofulvina oral

Em um estudo aberto com 156 pacientes com onicomicose grave (lúnula ou matriz afetadas), 59 destes receberam terapia combinada de amorolfina-esmalte a 5%, semanalmente, por 12 meses, mais griseofulvina 500mg/2X/dia por dois meses; os outros 57 pacientes receberam monoterapia com griseofulvina 500mg/2X/dia por 10 meses. Três meses após iniciadas as terapias, as taxas de

cura clínica (definido como lúnula/matriz intactos e completa reposição da unha) foram de 45% para o grupo de terapia combinada e de 42% para o grupo da monoterapia; a cura micológica apresentou taxa de 63% com a combinação e de 50% para o tratamento com a monoterapia (ZAUG, 1995).

►► Uso de amorolfina tópico e fluconazol oral

Sergeev e Sergeev (1998) demonstraram que a tratamento com fluconazol 150mg/1X/semana foi preferido à combinação terbinafina/amorolfina, devido ser bem tolerado, efetivo e conveniente, pela sua aplicação uma única vez por semana. Vinte e três pacientes iniciaram terapia com fluconazol 150mg/1X/semana mais aplicação de amorolfina-esmalte a 8% uma vez por semana; cura clínica completa e micológica foi alcançada em 19 pacientes (82,6%). Num outro estudo pequeno (n=12) usando a combinação fluconazol/amorolfina, nove pacientes (75%) atingiram cura clínica completa e todos os 12 obtiveram cura micológica (SERGEEV e SERGEEV, 2001).

Em um estudo com 157 pacientes com onicomicose tratados com amorolfina uma vez por semana durante 12 meses em associação com outros três antifúngicos orais, terbinafina diariamente por três meses, itraconazol em pulsos por três meses e fluconazol uma vez por semana por 6 meses verificou-se que as taxas de cura foram similares em todos os três grupos (71% a 73%) (BARAN e BOCHENSKI, 2003).

►► Uso tópico de amorolfina e itraconazol oral

Cento e trinta e um pacientes apresentando onicomicose grave (definido como 80% ou mais da unha envolvida) foram divididos em dois grupos: o primeiro foi tratado com amorolfina-esmalte (aplicado semanalmente) mais itraconazol oral 200 mg/dia, durante 24 semanas; o segundo foi submetido a regime de monoterapia com itraconazol oral 200 mg/dia, durante 12 semanas. A taxa de cura no primeiro grupo foi de 94% e no segundo, 69% (LECHA, 2001).

►► Uso de amorolfina tópico e terbinafina oral

Em um estudo comparativo sobre antifúngicos orais para tratamento de onicomicose nos pés causada por *Scopulariopsis brevicaulis*, o uso concomitante de terbinafina oral mais esmalte de amorolfina demonstrou maior poder de cura que com a terbinafina isoladamente, ou seja, 72,3% contra 37,5% de cura (GUPTA e GREGUREK-NOVAK, 2001). Outro estudo randomizado com 147 pacientes demonstrou a vantagem da terapia com amorolfina tópica mais terbinafina oral em relação à terbinafina 250 mg/dia oral sozinha; no grupo da monoterapia com terbinafina oral por 12 semanas a cura completa foi alcançada em 37,5% dos casos aos 18 meses, já na terapia combinada – que teve o mesmo esquema anterior de terbinafina, mais aplicação de amorolfina-esmalte semanalmente por 15 meses – a taxa de cura foi quase o dobro, 72,3% (BARAN *et al.*, 2000).

►► Uso de ciclopirox tópico e itraconazol oral

Um grupo de 117 pacientes participaram de um estudo aberto e receberam terapia com ciclopirox-esmalte a 8% mais itraconazol oral por três meses, obtendo-se 41% de cura completa (cura micológica com 100% de recuperação da placa ungueal) ao final do tratamento e 47%, cura terapêutica (cura micológica com incompleta recuperação da placa ungueal) (NOLTING, 1999).

►► Uso de ciclopirox tópico e terbinafina oral

Avmer *et al.* (2005), em um estudo comparativo de terapia de onicomicose com terbinafina oral 250 mg/dia por 16 semanas, em relação a terbinafina oral 250 mg/dia mais ciclopirox-esmalte por 9 meses, relataram taxas de cura micológica em 64,7% e 88,2% dos pacientes, respectivamente.

►► Uso de tioconazol tópico e griseofulvina oral

Hay *et al.* (1987) demonstraram que a terapia com solução de tioconazol a 28% combinada com 1g de griseofulvina oral diariamente obteve mais êxito na

cura de onicomicose em relação à monoterapia oral com griseofulvina. As taxas de cura completa foram, respectivamente, 69% e 41%.

►► Terapia de administração em pulsos

A terapia combinada de pulsos seqüenciais de duas drogas foi investigada por Gupta *et al.* (2001), com 2 pulsos de itraconazol (400 mg/dia por uma semana a cada mês) seguidos por 2 ou 1 pulso de terbinafina (500 mg/dia por uma semana a cada mês), comparada com 3 ou 4 pulsos de terbinafina, em um total de 190 pacientes. Melhores resultados foram observados na pulsoterapia combinada em relação à pulsoterapia com terbinafina, sendo obtidas as taxas de cura micológica 72% vs. 49%, cura clínica 56% vs. 39% e cura completa 52% vs. 32%, respectivamente.

►► Terapia oral mista

Nos casos de unha espessa, onicomicose lateral ou grave, paciente imunossuprimido, com doença vascular periférica ou com diabetes *mellitus*, uma dose extra e intensa de terbinafina deve ser administrada por 4 semanas, entre o 6º e 9º mês do tratamento; similarmente, essa dose extra pode ser de um pulso de itraconazol (THAPPA, 2007).

c) Terapias experimentais

Apesar da maior efetividade dos antifúngicos orais no tratamento de onicomicoses, estes são também os mais tóxicos para os mamíferos. Tem-se ainda o problema da possibilidade de aparecimento de resistência aos antifúngicos se o tratamento for prolongado. O uso dos antifúngicos tópicos é melhor se houver avulsão cirúrgica ou química das unhas afetadas, mas isso gera traumas e deixa o paciente sem as unhas por vários meses (DAI *et al.*, 2008).

Para diminuir as desvantagens dos tratamentos convencionais citados acima, estudos com tratamentos alternativos vêm sendo realizados há vários anos e um dos mais promissores é o uso da radiação ultravioleta (UV) como agente

antifúngico. A radiação UV – particularmente a UVC com comprimento de onda na faixa de 250 a 280nm – é altamente germicida (DAI *et al.*, 2008).

Dai *et al.* (2008), utilizando isolados clínicos dos dermatófitos *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum canis*, e unhas humanas sadias (doadas por voluntários anônimos), fizeram experimentos com a radiação UVC de comprimento de onda médio de 254nm. Os autores demonstraram que *M. canis* foi o dermatófito com maior susceptibilidade a radiação UVC, com taxa de inativação próxima de 99,999%. Em contraste, *E. floccosum* se mostrou o menos susceptível a inativação pelo UVC.

Se os microrganismos não morrem, são danificados pela radiação UVC. A alteração principal da radiação ocorre no DNA dos microrganismos, induzindo a formação de fotoprodutos mutagênicos de DNA, como dímeros de ciclobutano pirimidina (CPDs) (ARMSTRONG e KUNZ, 1992). Esses danos no DNA podem não ser reparados antes da replicação, disseminando, assim, esse dano para toda a população subsequente (DAI *et al.*, 2008). O problema é que a radiação UV é sabidamente danosa aos tecidos humanos; a radiação UVB na pele é a mais bem estudada e pode causar câncer de pele; a radiação UVC é bem menos estudada, mas é sabido que causa o mesmo dano. Para empregar a radiação UVC no tratamento de onicomicoses, é necessário minimizar sua exposição ao tecido circunvizinho à unha e ao próprio leito ungueal. Estudos clínicos de fase I sobre radiação UVC para tratar onicomicoses já estão em fase de finalização e os resultados serão publicados em breve, de acordo com Dai *et al.* (2008).

A terapia fotodinâmica – PDT surgiu como perspectiva promissora para o tratamento do câncer e de outras afecções cutâneas, inclusive onicomicoses. Esse processo consiste da combinação da luz visível com um agente fotossensibilizador, composto capaz de absorver luz de certo comprimento de onda e transferir a energia absorvida para o oxigênio intracelular, formando espécies reativas do oxigênio, entre as quais se destaca o oxigênio *singlet*, principal oxidante celular (TARDIVO *et al.*, 2006).

Tardivo *et al.* (2007) utilizaram como agente fotossensibilizador o azul de metileno em 62 pacientes (dos 106 que concluíram o tratamento) com

onicomicose; foi injetado o azul de metileno no local das lesões, possibilitando selecionar células expostas para inativação. Essa seletividade não induz efeito adverso, tem menor custo e requer menor frequência às sessões em relação aos produtos convencionais destinados ao mesmo fim.

A luz visível nas faixas do vermelho ($\lambda = 600$ a 750nm) e próxima do infravermelho apresenta maior poder de penetração em humanos; os corantes fenotiazínicos azul de metileno e azul de toluidina absorvem intensamente a luz desse espectro (TARDIVO *et al.*, 2006). Há evidências de que a *Candida albicans* apresenta boa sensibilidade ao azul de metileno (YUCESDY, ESEN e YULUG, 2001). Já foi relatado completa inibição da germinação de esporos de fungos dos gêneros *Trichophyton* e inativação das enzimas de crescimento do *Epidermophyton*, se expostos aos corantes azul de metileno e azul de toluidina sob terapia fotodinâmica (OUF *et al.*, 2003). Há mais de 30 anos foi demonstrado que os corantes azul de metileno, vermelho neutro e proflavina foram capazes de eliminar *T. mentagrophytes* e *M. gypseum* sob luz de amplo espectro (PROPST e LUBIN, 1978).

O trabalho de Tardivo *et al.* (2007) foi realizado com 106 pacientes portadores de onicomicose, de ambos os sexos, com histórico de tratamento anterior ineficaz ou impossibilidade de uso de medicação sistêmica. Desses, 62 concluíram o tratamento, 23 ainda estavam em tratamento e 21 abandonaram o tratamento – possivelmente devido à coloração azul que persiste nas unhas por algum tempo depois das sessões de PDT. Dos 62 pacientes que concluíram o tratamento, 28 (45,16%) obtiveram resposta completa de cura, 25 (40,32%) obtiveram resposta parcial e 9 (14,51%) sem resposta/melhora na doença. Sendo assim, o protocolo de Terapia Fotodinâmica com fenotiazínicos (azul de metileno e azul de toluidina) e luz não-coerente (RL50®), segundo os autores acima citados, seria uma opção promissora de baixo custo para o tratamento de onicomicoses; existem ainda maiores estudos para detalhar os mecanismos envolvidos e para padronização de protocolos.

Trigos e Ortega-Regules (2002) estudaram a destruição seletiva de fungos através da foto-oxidação do ergosterol. Os autores expuseram, além de outros

fungos, o *T. mentagrophytes* sob irradiação (luz de quartzo) por 4,5h em conjunto com amarelo de eosina; após esse tratamento, nenhum crescimento micelial foi observado. Porém, tratamentos baseados em fotorradiação devem ser muito bem estudados para evitar ocorrência de efeitos indesejáveis, como o caso de onicólise – relatado por Passier, Herwaarden e Puijunbroek (2004) – ocorrida em cinco pacientes que receberam tratamento profilático com doxiciclina e tomaram banho de sol posteriormente.

Em 1933, Niño *apud* Lacaz *et al.* (2002), estudaram sete casos de oníquia blastomicética, observando em todos eles monocitose elevada e eosinofilia discreta, quando trataram esse tipo de onicomicose com radioterapia e irradiação ultra-violeta.

d) Tratamento em crianças e adolescentes

As crianças ficam em desvantagem por não possuírem terapias avançadas, como as indicadas aos adultos, para tratamento de onicomicoses. Em alguns poucos países a terbinafina é licenciada para uso em crianças, apesar do perfil de segurança ser similar como nos adultos; o itraconazol ainda é restringido às crianças. A griseofulvina é ainda utilizada para tratar *tineas* de pele e unha em crianças, apesar dos efeitos adversos e baixa eficácia (FINLAY, 1999).

A griseofulvina é o único antifúngico oral disponibilizado para tratamento de onicomicoses em crianças nos EUA e Inglaterra (THAPPA, 2007).

Na Alemanha e Áustria, a griseofulvina também é a droga aprovada para tratamento de onicomicose em crianças, mas no fracasso do tratamento (se existirem leveduras no processo) pode-se utilizar fluconazol para maiores de um ano (SEEBACHER *et al.*, 2007).

Ginter-Hanselmayer, Weger e Smolle (2008) trabalharam com 36 crianças e adolescentes com diagnóstico de onicomicoses, sendo que 11 dessas pessoas possuíam algum familiar com histórico prévio de onicomicose e outras cinco já haviam tratado previamente a doença, porém sem sucesso. Para evitar a reinfecção, o tratamento foi estendido a todos familiares também infectados. Os autores trataram os 36 pacientes dividindo-os em dois grupos: 19 pessoas usaram

itraconazol e 17 terbinafina; a dosagem utilizada para o itraconazol foi de 200 mg/dia (o equivalente a 5 mg/Kg de massa corporal/dia) por 12 semanas; para a terbinafina o critério de dosagem foi baseado na massa corporal; das 17 crianças uma usou 62,5 mg/dia, 10 usaram 125 mg/dia e outras seis usaram 250 mg/dia. Para melhor biodisponibilidade do itraconazol, o paciente, ao realizar a administração deveria estar alimentado; para a terbinafina, a biodisponibilidade independe do estado de alimentação do usuário. O estudo encontrou um problema com as cápsulas de itraconazol: foi necessário re-encapsular o medicamento para as doses de 100mg, para facilitar a deglutição nas crianças tratadas. O estudo relatou a possibilidade de uso do fluconazol para tratar onicomicose infantil na dose de 3 a 6mg/Kg/dia em regime contínuo ou pulsos. Essa droga parece ser bem segura em crianças sendo que nenhum efeito adverso foi reportado.

O resultado desse estudo foi que após 2 a 5 meses passados o tratamento, cura completa clínica e micológica foi alcançado em todos pacientes estudados, com exceção de quatro: uma do grupo do itraconazol, que já tinha histórico de tratamento prévio sem sucesso e outras três que abandonaram o tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas no resultado alcançado pelas duas drogas utilizadas, entretanto, segundo os autores, ainda são necessários outros estudos para avaliar os regimes de dosagens apropriados para, principalmente, crianças (GINTER-HANSELMAYER, WEGER e SMOLLE, 2008).

e) Tratamento em idosos

Apesar de muitos autores recomendarem terapia para onicomicose aos idosos de forma semelhante à indicada aos adultos em geral, poucos estudos são encontrados especificando o tratamento em questão em idosos.

Em um estudo duplo-cego, randomizado e prospectivo, avaliou-se a eficácia no tratamento de onicomicose dos pés em idosos (≥ 60 anos) de duas drogas antifúngicas orais bem estudadas no tratamento de adultos: itraconazol (200 mg/2X/dia durante uma semana a cada mês, num total de 3 meses) e terbinafina (250 mg/dia por 12 semanas). O resultado do estudo demonstrou que, após 18 meses iniciada a terapia, a taxa de cura micológica alcançada para o grupo do

itraconazol foi de 62,7% a 60,8% e no grupo da terbinafina foi de 64,0% a 62,0%, sem diferenças significantes de cura entre os dois grupos de tratamento. As duas drogas aparentaram ser ainda seguras para os idosos, com nenhum efeito adverso significativo ou anormalidades clínicas laboratoriais (GUPTA *et al.*, 2001).

3.3.4 Toxicidade e reações adversas dos antifúngicos

Para os antifúngicos de uso tópico, as principais reações adversas encontradas em literatura são irritação local, pois nessas formulações essas drogas praticamente não atingem a circulação sistêmica.

Já nos tratamentos cuja via de administração é oral, surgem alguns efeitos adversos significativos e alguns até graves. Das drogas utilizadas para tratar onicomicose sistemicamente, ocorrem as reações adversas mais importantes (FINCH e WARSHAW, 2007; GUPTA e COOPER, 2008; KOROLKOVAS, 2008; NUNLEY e CORNELIUS, 2008):

- Griseofulvina – cefaléia, sintomas gastrintestinais, reações de hipersensibilidade cutânea e, raramente, fotossensibilidade e hepatotoxicidade. Contra-indicado no caso de gravidez, porfiria, insuficiência hepatocelular e lupus eritematoso ou síndromes lúpóides;
- Cetoconazol – praticamente não usado oralmente para tratar onicomicoses, seu uso requer monitoramento rígido para hepatotoxicidade, com testes clínicos e bioquímicos de enzimas de função hepáticas (AST, ALT, ALP e GGT) e bilirrubinas. Pode apresentar náuseas, fadiga, anorexia, sintomas gastrintestinais, urina escura e fezes pálidas. Contra-indicado nos casos de gravidez, lactação, acloridria ou hipocloridria, alcoolismo e insuficiência hepática;
- Fluconazol – cefaléia, insônia e sintomas gastrintestinais. Em menor grau, pode causar elevação da atividade das enzimas de função hepática. Contra-indicado nos casos de gravidez, lactação, insuficiência renal e para menores de três anos;
- Itraconazol (contínuo) – cefaléia, sintomas gastrintestinais, reações de hipersensibilidade cutânea. Em quase 1% dos pacientes, causa elevação da

atividade das enzimas de função hepática. É contra-indicado para quem possui disfunção ventricular, assim como aqueles que têm ou tiveram insuficiência cardíaca, na gravidez e lactação, em hepatopatias e para crianças;

- Itraconazol (pulsoterapia) – geralmente pode apresentar hipersensibilidade cutânea. Contra-indicado para quem possui disfunção ventricular, assim como aqueles que têm ou tiveram insuficiência cardíaca, na gravidez e lactação, em hepatopatias e para crianças;

- Terbinafina – cefaléia, náuseas, sintomas gastrintestinais, alterações do paladar, reações de hipersensibilidade cutânea. Raramente induz hepatotoxicidade, anorexia, icterícia, fezes pálidas, urina escura e síndrome de Stevens-Johnson. É contra-indicado para crianças e no caso de insuficiência hepática.

Thappa (2007) recomenda monitoramento clínico-laboratorial para itraconazol e terbinafina em regime de administração contínua, consistindo nos testes de atividade enzimática para ALT e AST a cada 4 a 6 meses durante a terapia para o itraconazol e para a terbinafina, além da atividade das referidas enzimas, hemograma completo a cada 4 a 6 meses.

De acordo com Korolkovas (2008), as contra-indicações para uso dos principais antifúngicos tópicos empregados no tratamento das onicomicoses são:

- Bifonazol – gravidez e lactação;
- Clotrimazol – primeiro trimestre da gravidez e em crianças até 5 anos de idade;
- Amorolfina – crianças pequenas e lactentes, áreas extensas ou gravemente atingidas ou sob forma de curativos em mulheres grávidas ou lactantes;
- Ciclopirox – gravidez e menores de 10 anos;
- Terbinafina – crianças.

3.3.5 Interações medicamentosas

As principais interações medicamentosas relacionadas com antifúngicos usados para tratar onicomicoses são encontradas, quase que em sua totalidade, na modalidade de administração por via oral.

Griseofulvina – pode acelerar o metabolismo da warfarina e reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Os barbitúricos podem acelerar o metabolismo da griseofulvina (ELEWSKI e TAVAKKOL, 2005; KOROLKOVAS, 2008).

Os derivados azólicos são metabolizados nos hepatócitos via sistema enzimático do citocromo P450-3A4 (CYP3A4), gerando importantes interações medicamentosas. O uso desses derivados é contra-indicado no uso concomitante com quinidina (agente antimalárico e antiarrítmico), com benzodiazepínicos seletivos (ex. alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam e triazolam), pimozida (antipsicótico) e estatinas (hipolipemiantes, tipo lovastatina, sinvastatina e atorvastatina); pode haver hipoglicemia no uso concomitante de azólicos com hipoglicemiantes orais, como pioglitazona e repaglinida; a inibição do CYP3A4 pelos azóis pode aumentar a atividade da warfarina se usados concomitantemente; fenitoína ou rifampicina reduzem os níveis sanguíneos dos azóis (ELEWSKI e TAVAKKOL, 2005; KOROLKOVAS, 2008).

Fluconazol – no uso concomitante com ciclosporina, monitorar o nível plasmático deste e creatinina; uso concomitante com anticoagulantes cumarínicos exige monitoramento do tempo de protrombina (GUPTA e COOPER, 2008).

Itraconazol – edema periférico pode surgir no uso do itraconazol concomitante com a nifedipina (bloqueador do canal de cálcio, um anti-hipertensivo); antiácidos e anti-histamínicos do tipo H2 reduzem sua absorção (ELEWSKI e TAVAKKOL, 2005; KOROLKOVAS, 2008).

Terbinafina – não é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do complexo citocromo P450, só há interações significativas com metabolismo usando-se a isoenzima CYP2D6, pois a terbinafina inibe esta isoenzima, logo, pode haver interações medicamentosas no uso concomitante com nortriptilina e propafenona;

a cimetidina pode decair a concentração plasmática da terbinafina e a rifampicina pode aumentar sua concentração plasmática (ELEWSKI e TAVAKKOL, 2005).

4. DISCUSSÃO

A discussão do comprometimento fúngico das unhas nem sempre apresenta um consenso por parte dos autores da área da microbiologia e por tratar-se de uma doença que afeta várias áreas do paciente – social, emocional, estética, ocupacional, financeira e saúde – a onicomíose tem seu tratamento dificultado tanto pela diversidade de agentes etiológicos e quanto pela cooperação dos pacientes no tratamento.

Até mesmo os livros didáticos técnico-científicos, com autores de maior expressão na comunidade científica, têm carência de informações sobre epidemiologia, manifestações clínicas, tratamento e reincidência das onicomíoses. O tema geralmente é abordado relacionado às micoses cutâneas e estas sempre recebem maiores cargas de informação e detalhamento que as onicomíoses, mesmo sendo a afecção fúngica das unhas mais difícil de ser tratada.

A importância das onicomíoses tem ganhado atenção da comunidade científica e da saúde pública devido ao grande aumento e gravidade dos casos relacionados ao também crescente número de pessoas imunossuprimidas na sociedade contemporânea, seja por infecção pelo vírus HIV, por procedimentos de transplante de órgãos e tecidos ou por doenças autoimunes. O papel de patógeno, que antes era bem restrito aos fungos dermatófitos, hoje já é compartilhado, principalmente, pelas leveduras e fungos oportunistas primários e secundários.

Dos tipos de onicomíose apresentados nesta revisão bibliográfica, a distolateral é mais difícil de tratar e tem alta recorrência. As unhas dos pés têm menor sucesso no tratamento devido ao crescimento lento; exigem dosagens de antifúngicos maiores para tratamento em relação às unhas das mãos (BARAN e KAOUKHOV, 2007).

A escolha da melhor droga depende do agente patológico identificado pela cultura e/ou exame direto, principalmente no número de casos consideráveis de multicolonização (e talvez até multiresistência aos antifúngicos) apresentados nos artigos estudados. Poucos artigos abordaram a orientação e preparação para ser

realizada a cultura micológica: deve-se descontinuar o uso de antifúngicos de quaisquer formulações e vias por, pelo menos, 15 dias antes da coleta para cultura. Esse procedimento preparatório é, geralmente, inviável caso o paciente esteja em tratamento intensivo com antifúngicos contra micoses graves e invasivas, ficando o tratamento da onicomicose em segundo plano.

Entre os agentes causadores da onicomicose ainda reinam os dermatófitos. Entretanto, com participação expressivamente reduzida na doença, leveduras do gênero *Candida* e outros fungos, até então não patogênicos para o homem, já são identificados com maior frequência nos exames micológicos diretos e nas culturas micológicas. A tecnologia é uma parceira importantíssima na identificação dos agentes causadores de doenças; isso fica evidente na identificação da espécie *Aspergillus sydowii* num caso de onicomicose por sequenciamento de DNA (TAKAHATA *et al.*, 2007); a importância da correta identificação desse não-dermatófito foi importante pois o paciente não apresentou histórico de *tinea pedis* e o tratamento com antifúngicos orais não obteve sucesso. A unha apresentava-se com aspecto quebradiço e turvada e foi detectada a presença de hifas dicotômicas irregulares ao exame microscópico direto.

O tratamento da doença tem ainda a limitação da via tópica para casos em que grandes áreas da unha são afetadas e/ou há comprometimento da área proximal e matriz ungueal. Verificou-se que o debridamento é útil, principalmente, se a unha é muito espessa ou se há acometimento da matriz ungueal. Vale ressaltar aqui que o debridamento cirúrgico é contra-indicado devido aos efeitos deformadores no crescimento posterior da unha, além de ser um método muito doloroso e invasivo. A oclusão da unha com preparação medicamentosa otimiza a terapia, pois aumenta o tempo de contato do medicamento com os tecidos ungueais, além de oferecer uma proteção à unha em crescimento, no caso de haver avulsão.

A terapia mais eficaz é a que utiliza a via oral, pois garante que o princípio ativo do medicamento chegue às porções dos tecidos afetados mais internalizados. Entre as drogas mais eficazes, destacam-se o itraconazol e a terbinafina, tendo a primeira vantagem sobre o espectro de ação (principalmente

com atividade contra leveduras), custo do tratamento e possibilidade de regime em pulsoterapia. Já a segunda droga tem a vantagem de apresentar taxas de cura maiores e em menor tempo, além de significativa redução nos efeitos adversos.

Alguns problemas relacionados ao tratamento de onicomicoses foram apresentados: presença de numerosas cavidades de tecidos subungueais hiperqueratinizados preenchidos por ar, onde os esporos fúngicos (artrosporos) podem permanecer viáveis por várias semanas ou meses (não formando hifas, os antifúngicos não podem atuar sobre esses esporos) (EFFENDY e STRASSMAN, 1999); essa hiperqueratinização subungueal forma uma barreira impedindo a penetração das drogas, a esse fenômeno denominou-se dermatofitoma (ROBERTS e EVANS, 1998); elementos fúngicos no estado dormente não sintetizam ergosterol, logo, não podem ser afetados pelos antifúngicos que têm mecanismo de ação na síntese desse composto (azóis, alilaminas, amorolfina etc.) (Seebacher *et al.*, 2007). Estudos demonstram que a MFC de terbinafina para a fase dormente do *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* é 1000 vezes maior do que para a fase proliferativa, enquanto que o ciclopirox olamina (cujo mecanismo de ação não é a síntese de ergosterol) mata 100% do *T. mentagrophytes* em 5 dias, nas fases dormentes ou proliferativas (SEEBACHER, 1998; SEEBACHER, 2003).

As interações medicamentosas apresentadas pelos antifúngicos orais merecem atenção, pois de acordo com Elewski e Tavakkol (2005), a interação dos azóis com hipoglicemiantes e hipolipemiantes orais demonstra risco considerável numa sociedade com faixa etária cada vez maior e conseqüentemente o surgimento de doenças como hipertensão e diabetes tornaram-se mais freqüentes.

Um grande problema identificado nesta revisão bibliográfica foi o número considerável de artigos (inclusive alguns publicados em periódicos científicos renomados) cujos estudos foram financiados por indústrias farmacêuticas. Para uma melhor e mais exata comparação da eficácia das terapêuticas analisadas nos artigos, seria necessário introduzir um fator de relevância quanto à tendenciosidade desses artigos financiados pela indústria farmacêutica.

A análise das taxas de cura divulgadas pelos inúmeros artigos fica prejudicada por não haver uma padronização acerca dos parâmetros de cura. Essas limitações dos estudos clínicos são abordadas por Baran e Kaoukhov (2005), esses autores relatam dificuldade no julgamento da eficácia dos tratamentos devido à variação de critérios que definem cura ou melhora clínica. Relatam ainda que “cura nem sempre indica que uma unha de aparência normal esteja livre de infecção; pode-se tratar de uma unha com ‘cura micológica’ e ainda estar malformada. A combinação de informações de cura micológica e sucesso clínico (morfologia da unha) promoveriam uma aferição mais exata da eficácia clínica”.

Ginter-Hanselmayer, Weger e Smolle (2008) alertam ainda que para evitar a reinfeção é necessário tratar todos os membros familiares conseqüentemente.

Outro aspecto que merece atenção é a significativa relação de casos de onicomicoses entre a idade avançada dos pacientes e insuficiência venosa crônica (CVI). A razão óbvia das deformidades das unhas não é somente a infecção fúngica, mas também resultado da insuficiência venosa, além da espessura aumentada das unhas (comum nas insuficiências venosas) que é uma barreira natural para a difusão de drogas para o leito ungueal, limitando sua eficácia. Se o tratamento de onicomicose começar no curso inicial da CVI, melhores resultados serão alcançados (SHEMER, NATHANSOHN *et al.*, 2007).

Em suma, o tratamento de onicomicoses deve ser orientado pela severidade da doença, sintomas e impacto na qualidade de vida do paciente, com uso de medicamentos com ação condizentes aos agentes etiológicos corretamente identificados (NUNLEY e CORNELIUS, 2008).

5. CONCLUSÕES

Perante a complexidade dos agentes causadores das onicomicoses, das características clínicas dessa doença e dos espectros de ação e toxicidade das drogas empregadas para seu tratamento, podemos sumarizar os principais pontos discutidos nessa revisão bibliográfica em relação ao tratamento das onicomicoses:

- Onicomicoses têm como principais agentes patológicos os fungos dermatófitos, seguido das leveduras (principalmente do gênero *Candida*) e fungos oportunistas (*Scopulaoripsis brevicaulis*, *Scytalidium* sp., *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp. e *Acremonium* sp.);
- A correta identificação laboratorial, por exame microscópico direto e por cultura micológica, influencia a tomada da decisão do clínico na escolha sobre qual medicamento e outras providências serão tomadas para tratar a doença;
- Os tratamentos tópicos são válidos se grandes áreas das unhas não estiverem afetadas, se as áreas proximal e matriz ungueal não estiverem envolvidas nas lesões e se poucas unhas estiverem afetadas (até três);
- O debridamento da unha afetada é indicado se houver grande área desta danificada, se a espessura desta for grande e se houver envolvimento do leito ungueal na lesão. Associado com o tratamento tópico, o debridamento aumenta consideravelmente o sucesso da terapia;
- Entre os medicamentos tópicos, destacam-se as formulações em esmalte de liberação prolongada do princípio ativo, principalmente da amorolfina e do ciclopirox olamina;
- A oclusão da unha afetada no tratamento tópico resulta em melhora significativa nas taxas de cura;
- Os tratamentos sistêmicos são indicados nos casos em que várias unhas estiverem afetadas (quatro ou mais), as regiões proximais e matriz ungueal estiverem envolvidas e se existir histórico de fracasso terapêutico prévio;

- Entre as drogas orais, destaque para a terbinafina que possui altas taxas de cura em menores períodos de tempo, além de significativos efeitos adversos reduzidos. O itraconazol é outra boa opção, principalmente se houver participação de fungos não-dermatofílicos e leveduras (devido a seu amplo espectro de ação), além de seu custo reduzido e possibilidade de regime de tratamento em pulsoterapia;
- Os melhores regimes de tratamento oral em onicomicoses são terbinafina 250mg/dia contínuo (durante 6 a 12 semanas – unhas das mãos e pés, respectivamente – em adolescentes e adultos), itraconazol 400mg em pulsoterapia (3 a 4 ciclos, em adultos) e itraconazol 200mg/dia contínuo (em adultos durante 6 a 12 semanas – unhas das mãos e pés, respectivamente), tendo esta última opção toxicidade considerável – principalmente em pacientes com alguma disfunção hepática;
- A terbinafina possui ligeira vantagem terapêutica sobre o itraconazol, porém com um custo significativamente superior. É interessante iniciar o tratamento com um azólico (itraconazol, por exemplo) e em caso de falha terapêutica, usar a terbinafina (devido a seu alto custo);
- O fluconazol oral é uma opção terapêutica satisfatória, porém não superior ao itraconazol e a terbinafina, apresenta boas taxas de cura em caso de infecção por dermatófitos e leveduras e pode ser administrado por dose única semanal de 150-450mg, com reduzidos efeitos adversos;
- O tratamento sistêmico de onicomicose com griseofulvina está em desuso, pois, além de seu espectro de ação relativamente estreito, a duração do tratamento é longa e as taxas de cura são bem inferiores às demonstradas com os azóis e terbinafina;
- A griseofulvina ainda é a droga de escolha para tratamento de onicomicoses em crianças, apesar de sua baixa eficácia. A terbinafina já está disponível em bem poucos países para tratar onicomicose infantil;
- Alguns casos de onicomicoses são de difícil tratamento, inclusive com terapia oral: onicomicose lateral, presença de placa ungueal muito espessa, presença de dermatofitoma e distrofia total da placa ungueal.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADAMS, A. I. H. Análise químico-farmacológico de estabilidade do voriconazol. Tese de doutorado, UFRGS, Porto Alegre, 2007.
- 2 ARMSTRONG, J.D.; KUNS, B.A. Photoreactivation implicates cyclobutane dimers as the major promutagenic UVB lesions in yeast. *Mutat Res* 1992; 268:83-94.
- 3 AUSMA, J.; PENNICK, G.; BOHETS, H.; VELDE, V. van de; BORGERS, M; FOTHERGILL, A. Absence of an active metabolite for the triazole antifungal pramiconazole. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:22-26.
- 4 AVNER, S.; NIR, N.; BARUCH, K.; HENRI, T. Two novel intraconazole pulse therapies for onychomycosis: a 2-year follow-up. *The Journal of Dermatological Treatment* 2006; 7:117-120.
- 5 AVNER, S.; NIR, N.; HENRI, T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treatment* 2005; 16:327-330.
- 6 BARAN, E.; BOCHENSKI, J. Combined approach to onychomycosis management (Abstract SP5-1). *J Eur Dermatol Venereol* 2003; 17(1):40.
- 7 BARAN, R.; FEUILHADE, M; COMBERNALE, P. *et al.* A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142:1177-1183.
- 8 BARAN, R.; KAOUKHOV, A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *JEADV* 2005; 19:21-29.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. CBM: Compêndio de Bulas de Medicamentos vol. 1 e 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- 10 BRAUTIGAM, M.; NOLTING, S.; SCHOPF, R.E.; WEIDINGER, G. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ* 1995; 311:919-922 (7 October).
- 11 CALADO, N.B.; SOUZA-JR, F.; GOMES, N.O.; CARDOSO, F.R.; FAZOR,

- L.C.; MILAN, E.P. *Fusarium* nail and skin infection: a report of eight cases from Natal, Brazil. *Mycopathologia* 2006; 161:27-31.
- 12 CHANDRASEKAR, P.H.; SOBEL, J.D. Micafungin: a new echinocandin. *Clin. Infectious Diseases* 2006;42:1171-1178.
 - 13 CORRÊA, D.S.; TEMPONE, A.G.; PRADO, F.O.; MELHEM, M.S.C.; SARTORELLI, P. Atividade antifúngica dos frutos e flores de *Bauhinia foficata*. Sociedade Bras. de Química (25ª Reunião Anual da Soc. Bras. Química), 2007.
 - 14 CRAWFORD, F.; YOUNG, P.; GODFREY, C.; BELL-SYER, S.E.M.; HART, R.; BRUNT, E.; RUSSELL, I. Oral treatments for toenail onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002; 138:811-816.
 - 15 DAI, T.; TEGOS, G.P.; ROLZ-CRUZ, G.; CUMBIE, W.E.; HAMBLIN, M.R. Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *British J Dermatol* 2008; 158:1239-1246.
 - 16 DRAKE, L.; BABEL, D.; STEWART, D.M; RICH, P.; LING, M.R.; BRENNEMAN, D. *et al.* Once-weekly fluconazole (150, 300 or 450mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:S87-94.
 - 17 DRAKE, L.A.; SCHER, R.K.; SMITH, E.B.; FAICH, G.A.; SMITH, S.L.; HONG, J.J. *et al.* Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:702-704.
 - 18 EFFENDY, I.; STRASSMAN, K. Longitudinal studies on survivability and antifungal susceptibility of dermatophytes causing toenail mycosis. *Mycoses* 1999; 42:172-173.
 - 19 ELEWSKI, B.; TAVAKKOL, A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2005; 1(4):299-306.
 - 20 ELEWSKI, B.E. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 415-429.
 - 21 EVANS, E.G.V. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canestan) 1% cream given for four weeks in the treatment of tinea pedis. *Br J Dermatol* 1994; 130:2-4.

- 22 EVANS, E.G.V.; SIGURGEIRSSON, B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ* 1999; 318:1031-1035.
- 23 FERRER, E. Targeting Aminoacyl-tRNA synthetases for the treatment of fungal infections. *Drug News Perspect* 2006; 19(6):347-348.
- 24 FINCH, J.J.; MARSHAW, E.M. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Therapy* 2007; 20:31-46.
- 25 FINLAY, A. Y. Skin and nail fungi – almost beaten. *BMJ* 1999; 319:71-72.
- 26 GERONEMUS, R.G. Laser surgery of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:735-743.
- 27 GINTER-HANSELMAYER, G.; WEGER, W.; SMOLLE, J. Onychomycosis: a new emerging infectious disease in childhood population and adolescents. Report on treatment experience with terbinafine and itraconazole in 36 patients. *J EADV* 2008; 22:470-475.
- 28 GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. (Eds); BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. São Paulo: McGraw-Hill, 1999. p. 864-875
- 29 GROVER, C.; BANSAL, S.; NANDA, S.; REDDY, B.S.N.; KUMAR, V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *British J Dermatol* 2007; 157:364-368.
- 30 GUPTA, A. K.; COOPER, E.A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008 Nov-Dec;166(5-6):353-67. Epub 2008 May 14. Review.
- 31 GUPTA, A.K.; FLECKMAN, P.; BARAN, R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Podiatric Med Assoc* 2000; 43:S70-S80.
- 32 GUPTA, A.K.; GREGUREK-NOVAK, T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* onychomycosis of the toes. *Dermatology* 2001; 202:235-238.
- 33 GUPTA, A.K.; JAIN, H.C.; LYNDE, C.W. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada – a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol*

1997; 36:783-787.

- 34 GUPTA, A.K.; JAIN, H.C.; LYNDE, C.W.; MACDONALD, P.; COOPER, E.A.; SUMMERBELL, R.C. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:244-248.
- 35 GUPTA, A.K.; JOSEPH, W.S. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenail in the United States. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000; 90:945-501.
- 36 GUPTA, A.K.; KONNIKOV, N.; LYNDE, C. Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:479-484.
- 37 GUPTA, A.K.; LYNDE, C.W.; KONNIKOV, N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:485-491.
- 38 GUPTA, A.K.; RYDER, J.E.; JOHNSON, A.M. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004; 150:537-544.
- 39 GUPTA, K.A.; RYDER, J.E.; BARAN, R.; SUMMERBELL, R.C. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:257-268.
- 40 HAMDAN, J.S.; HAHN, R.C. Antifungal drugs for systemic mycosis: an overview of mechanism of action and resistance. *Anti-infective agents in medicinal chemistry* 2006; 5:403-412.
- 41 HAMMER, K.A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V.. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53:1081-1085.
- 42 HAMMER, K.A.; CARSON, C.F.; RILEY, T.V. *In vitro* activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50:195-199.

- 43 HART, R.; BELL-SYER, E.M.; CRAWFORD, F.; TORGERSON, D.J.; YOUNG, P.; RUSSELL, I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ* 1999; 319:79-82.
- 44 HAY, R.J.; CLAYTON, Y.M.; MOORE, M.K. A comparison of tioconazole 28% anil solution versus base as an adjunct to oral griseofulvin in patients with onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:175-177.
- 45 KAUR, R.; KASHYAP, B.; BHALLA, P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26(2):108-116.
- 46 KOROLKOVAS, A.; DE FRANÇA, F.F.A.C. Dicionário Terapêutico Guanabara, edição 2008/2009. 15ªed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.
- 47 LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C.; HEINS-VACCARI, E.M.; MELO, N.T. Tratado de micologia médica Lacaz 2ª ed – São Paulo: Sarvier, 2002.
- 48 LECHA, M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis: results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145(60):21-26.
- 49 LIMA, K.M.; DELGADO, M.; REGO, R.S.M; CASTRO, C.M.M.B. *Candida albicans* e *Candida tropicalis* isoladas de onicomicose em paciente HIV-positivo: co-resistência *in vitro* aos azólicos. *Rev. de Patologia Tropical* 2008 (jan-abr), 37(1):57-64.
- 50 MARTINS, E.A; GUERRER, L.V.; CUNHA, K.C.; SOARES, M.M.C.N.; ALMEIDA, M.T.G. Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(5):596-598, set-out, 2007.
- 51 MÉNDEZ-TOVAR, L.J.; MANZANO-GAYOSSO, P.; VELÁSQUEZ-HERNÁNDEZ, V.; MILLAN-CHIU, B.; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, F.; MONDRAGÓN-GONZÁLEZ, R.; LÓPEZ-MARTINEZ, R. Resistencia a compuestos azólicos de aislamientos clínicos de *Trichophyton* spp. *Rev. Iberoam Micol* 2007; 24:320-322.
- 52 MENSING, H.; POLAK-WYSS, A.; SPLANEMANN, V. Dtermination of the subungueal antifungal activity of amorolfine after j month's treatment in patients with onychomycosis: comparison of two nail lacquer formulations.

Clin Exp Dermatol 1992; 17(1):29-32.

- 53 MIDGLEY, G.; MOORE, M.K.; COOK, J.C.; PHAN, Q;G. Mycology of nail disorders. J Am Acad Dermatol 1994; 31:S68-74.
- 54 MINATI, M.; PANDA, P.; SATYABRATA, T.; SUJATA, S.; KAUSHIL, M. An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71:262-266.
- 55 MORAN, G.P.; SULLIVAN, D.J.; HENMAN, M.C.; McCREARY, C.E.; HARRINGTON, B. J.; SHANLEY, D.B. and COLEMAN, D.C. Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41:617–623.
- 56 MORETTI, M.L. A importância crescente das infecções fúngicas. Rev. Panam. Infectol. 2007, 9(2):8-9.
- 57 MUGGE, C.; HAUSTEIN, U.F.; NENOFF, P. Causative agents of onychomycosis – a retrospective study. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4:218-228.
- 58 NOGUEIRA, C.C. Prevalência, fatores de virulência e susceptibilidade a drogas antifúngicas de amostras de *Candida spp.* Isoladas de pacientes com onicomicoses provenientes de Belo Horizonte, MG. Dissertação de mestrado, UFMG, 2005.
- 59 NOLTING, S. Open studies of ciclopirox nail laquer in onychomycosis: a review. In: SCHUSTER, S., ed. Hydroxy-pyridones as antifungal agents with special emphasis on onychomycosis. p 75. Berlin: Pinger-Verlag, 1999.
- 60 NUNLEY, K.S.; CORNELIUS, L. Current management of onychomycosis. J. Hand Surg 2008; 33A:1211-1214.
- 61 ORRÙ, G.; PIRAS, V.; CIUSA, M.L.; TACCORI, F.; PISANO, M.B.; MONTALDO, C.; COSENTINO, S.; FADDA, M.E. Azole resistance and ERG11 464 polymorphism in oral *Candida albicans* clinical strains isolated in Sardinia. The Open Mycology Journal 2008; 2:82-85.
- 62 OUF, S.A.; ABDEL-KADER, M.H.; SHOKEIR, H.A.; EL-ADLY, A.A. Study of

solar photosensitization processes on dermatophytic fungi. Acta Microbiol Pol 2003; 52(1):65-79.

- 63 PASSIER, A.; HERWAARDEN, A.S. van; PUIJENBROEK, E. van. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. BMJ 2004; 329:265.
- 64 PEREIRA, D.G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. Quim. Nova 2007, 30(1):171-177.
- 65 Proceedings of the international summit on cutaneous antifungal therapy and mycology workshop. J Am Acad Dermatol 1994; 31:S1-116.
- 66 PROPST, C.; LUBIN, L. *In vitro* and *in vivo* photosensitized inactivation of dermatophyte fungi by heterotricyclic dyes. Infect Immun 1978; 20(1):136-141.
- 67 REINEL, D.; CLARKE, C. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. Clin Exp Dermatol 1992; 17(1):44-49.
- 68 ROBERTS, D.T.; EVANS, E.G.V. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. Br J Dermatol 1998; 138:189-190.
- 69 ROBERTS, D.T.; TAYLOR, W.D.; BOYLE, J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 148:402-410.
- 70 ROCK, F.L.; MAO, W.; YAREMCHUK, A.; TUKALO, M.; CRÉPIN, T.; ZHOU, H.; ZHANG, YK.; HERNANDEZ, V.; MARTINIS, S.A.; BENKOVIC, S.J.; CUSACK, S.; ALLEY, M.R.K. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. Science 2007; 316:1759-1761.
- 71 SAENZ, F. J. Identificación de hongos dermatófitos. Espana, Revista Iberoamericana de Micología 2001; 1-11.
- 72 SÁNCHEZ-CARAZO, J.L.; OBÓN-LOSADA, L.; PONT-SANJUAN, V. Tratamiento actual de las micosis superficiales. Rev Iberoam Micol 1999 Oct;16(S):S26-30.
- 73 SANTOS, D.A. Determinação da susceptibilidade a drogas antifúngicas de 50 isolados clínicos de *Trichophyton rubrum*. Dissertação de Mestrado,

UFMG, 2004.

- 74 SCHER, R.K. Onychomycosis: a significant medical disorder. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2):S2-S5.
- 75 SEEBACHER, C. Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management onychomycosis. *Mycoses* 2003; 46:506-510.
- 76 SEEBACHER, C. Grenzen der Kurzzeitbehandlung von Onychomykosen. *Hautarzt* 1998; 49:705-708.
- 77 SEEBACHER, C.; BOUCHARA, J.P.; MIGNON, B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia* 2008 Nov-Dec;166(5-6):335-52. Epub 2008 May 14.
- 78 SEEBACHER, C.; BRASCH, J.; ABECK, D.; CORNELLY, O.; EFFENDY, I.; GINTER-HANSELMAYER, G.; HAAKE, N.; HAMM, G.; HIPLER, U.-Ch.; HOF, H.; KORTING, H.C.; MAYSER, P.; RUHNKE, M.; SCHLACKE, K.-H.; TIETZ, H.-J. Onychomycosis. *Mycoses* 2007; 50:321-327.
- 79 SERGEEV, A.; SERGEEV, Y. Combination treatment of onychomycosis with fluconazole and amorolfine nail lacquer. In: 4th Congress of the European Confederation of Medical Mycology. Glasgow, 1998.
- 80 SERGEEV, Y; SERGEEV, A. Pulsed combination therapy: the new option for onychomycosis. *Mycoses* 2001; 44(1):68-69.
- 81 SHEMER, A.; NATHANSOHN, N.; KAPLAN, B.; TRAU, H. Toenail abnormalities and onychomycosis in chronic venous insufficiency of the legs: should we treat? *JEADV* 2008; 22:279-282.
- 82 SIDRIM, J.J.; ROCHA, M. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 83 SIGURGEIRSSON, B.; ELEWSKI, B.E.; RICH, P.A. *et al.* Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: a randomized, double-blind comparison. *J Dermatolog Treat* 2006; 17:38-44.
- 84 SIQUEIRA, E.R.; FERREIRA, J.C.; MAFFEI, C.M.L.; CANDIDO, R.C. Ocorrência de dermatófitos em amostras de unhas, pés e mãos coletadas

- de estudantes universitários. Rev Soc Bras Med Trop 2006 May-Jun; 39(3):269-71.
- 85 SIQUEIRA, E.R.; Ocorrência de dermatófitos em amostras de unhas, pés e mãos coletadas de estudantes universitários. Revista da Sociedade de Medicina Tropical. 39 (3): 269-271, maio-junho, 2006.
- 86 SYED, T.A.; QURESHI, Z.A.; ALI, S.M.; AHMAD, S.; AHMAD, S.A. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream. Trop Med Internat Health 1999; 4(4):284-287.
- 87 TAKAHATA, Y.; HIRUMA, M.; SUGITA, T.; MUTO, M. A case of onychomycosis due to *Aspergillus sydowii* diagnosed using DNA sequence analysis. Mycoses 2007; 51:170-173.
- 88 TARDIVO, J.P.; DEL GIGLIO, A.; PASCHOAL, L.H.; ITO, A.S. Desenvolvimento do RL-50: uma fonte de radiação luminosa e barata para terapia fotodinâmica. Rev Soc Bras Cancerol V 2002;(18) 21-8.
- 89 TARDIVO, J.P.; PETRI, V.; BONETTI, T.I.; OLIVEIRA, L.S.; BAPTISTA, M.S. Terapia fotodinâmica com fenotiazínicos e RL-50® em onicomicoses – estudo preliminar. Jornal Brasileiro de Laser 2007, vol. 1 nº 4.
- 90 TAVAKKOL, A.; FELLMAN, S.; KIANIFARD, F. Safety and efficacy of oral terbinafine in the treatment of onychomycosis: analysis of the elderly subgroup in Improving Results in Onychomycosis – and Concomitant Lamisil and Debridement (IRON-CLAD), an open-label, randomized trial. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4:1-13.
- 91 THAPPA, D.M. Current treatment of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73(6):373-376.
- 92 TRIGOS, Á.; ORTEGA-REGULES, A. Selective destruction of microscopic fungi through photo-oxidation of ergosterol. Mycologia 2002; 94(4):563-568.
- 93 ULBRICHT, H.; WÖRZ, K. Therapy of onychomycosis due to moulds with ciclopirox nail lacquer. Mycoses 1994; 34:97-100.
- 94 VAZQUEZ, J.A. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. Clin Therapeutics 2005; 27(6):657-673.
- 95 WARSHAW, E.M.; FETT, D.D.; BLOOMFIELD, J.B. *et al.* Pulse versus

- continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind controlled trial. J Am Acad Dermatol 2005; 53:578-584.
- 96 WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R. C. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995; 8(2):240-259.
- 97 WHITE, T.C.; KIEREN, A.M.; BOWDEN, R.A. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998; 11(2):382-402.
- 98 WINN JR., W; KONEMAN, E.W. (eds) *et al.* Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 99 YUCESOI, M.; ESEN, N.; YULUG, N. Use of chromogenic tube and methyl blue-Sabouraud agar for the identification of *Candida albicans* strains. Kobe J Med Sci 2001; 47(4):161-167.
- 100 ZAUG, M. Amorolfine nail lacquer: clinical experience in onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 1995: S32-S30.