

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

INAJARA ROTTA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVAS DO USO DE ANTIFÚNGICOS
TÓPICOS NO TRATAMENTO DE DERMATOMICOSSES:
META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

CURITIBA
2011

INAJARA ROTTA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVAS DO USO DE ANTIFÚNGICOS
TÓPICOS NO TRATAMENTO DE DERMATOMICOSSES:
META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Cassyano Januário Correr
Co-orientador: Dr. Michel Fleith Otuki

CURITIBA
2011

À minha família

Aos amigos

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

Primeiramente agradeço à Deus, pela saúde, proteção e luz em todos os momentos da minha vida.

Ao meu verdadeiro orientador Cassyano Januário Correr, pela oportunidade, incentivo e ensinamento. Agradeço pela sua sabedoria, competência, dedicação e disposição em sempre me ouvir, e também pela sua amizade.

Ao meu co-orientador Michel Fleith Otuki, pela possibilidade de realização desse trabalho.

Aos meus amigos do laboratório de Atenção Farmacêutica, Andréia Cristina Conegero Sanches, Antônio Eduardo Matoso Mendes, Mariana Martins Garcia, Patrícia Rodrigues Gonçalves, Rangel Ray Godoy e Thais Teles Souza, pela ajuda inestimável e pelo apoio constante. Obrigada por existirem e tornarem meus dias mais alegres.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital de Clínicas pela amizade e apoio. A todos muito obrigada.

Aos meu pais, Geime Luiz Rotta e Juceley Jussara Rotta, que sempre estiveram ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória. Sem o esforço e suor de vocês, jamais teria chegado aqui.

À minha irmã, Indianara Rotta, pela colaboração incondicional e criteriosa leitura deste trabalho.

À Bruno Salgado Riveros, por ser minha dose de motivação diária. Agradeço pelas palavras de conforto, companheirismo e dedicação sem reservas.

Aos meus amados amigos Hudson Gouveia Amstalden e Patrícia Fillus Oleinik, que, mesmo distantes, sempre estiveram presentes em pensamento.

Aos meus colegas de Pós Graduação que compartilharam comigo momentos inesquecíveis.

“Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, porque cada pessoa é única para nós, e nenhuma substitui a outra. Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só. Leva um pouco de nós mesmos e nos deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito, mas não há os que não levam nada. Há os que deixam muito, mas não há os que não deixam nada. Esta é a mais bela realidade da vida... A prova tremenda de que cada um é importante e de que ninguém se aproxima do outro por acaso.”

Antoine de Saint- Exupéry

"Todo conhecimento comporta o risco do erro e da ilusão (...) O maior erro seria subestimar o problema do erro; a maior ilusão seria subestimar o problema da ilusão. O reconhecimento do erro e da ilusão é ainda mais difícil, porque o erro e a ilusão não se reconhecem como tal."

Edgar Morin

RESUMO

As dermatomicoses são infecções fúngicas superficiais frequentes, que acometem pessoas em todo o mundo. Seu manejo geralmente é efetivo com o uso de antifúngicos tópicos, os quais estão disponíveis em várias formas farmacêuticas e são incluídos na categoria de venda isenta de prescrição. Devido à existência na literatura de estudos de revisão sistemática e meta-análise restritos ao tratamento de tinea pedis, o presente trabalho objetivou revisar a evidência da eficácia e segurança dos antifúngicos tópicos para o tratamento de qualquer forma de dermatomicose. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise, buscando-se ensaios clínicos randomizados que comparassem os antifúngicos de interesse entre si ou com placebo. Dos 4.385 estudos inicialmente encontrados, 104 foram incluídos nas meta-análises por atenderem aos critérios estabelecidos. Os dados agrupados de eficácia demonstraram a superioridade de todos os antifúngicos frente a placebo, não sendo detectada diferença consistente entre as classes (azólicos, alilaminas, outros). Devido à ausência de muitas comparações diretas entre os fármacos analisados, foi realizada uma meta-análise de múltiplos tratamentos. Combinando dados referentes a comparações diretas e indiretas entre pares de tratamentos, não foi encontrada diferença de eficácia estatisticamente significativa entre amorolfina, oxiconazol ou tioconazol com placebo. Entretanto, apesar destes fármacos não apresentarem superioridade significativa frente a placebo, não foram inferiores aos demais fármacos avaliados. Para o desfecho cura sustentada, foi detectada diferença entre os fármacos ciclopiroxolamina, clotrimazol ou oxiconazol com terbinafina, sempre favorecendo o fármaco alilamínico; além de clotrimazol ou oxiconazol com butenafina, com resultado favorável à butenafina. Não foram encontradas diferenças na segurança e tolerabilidade de todas as comparações diretas analisadas, demonstrando que a terapia tópica com agentes antifúngicos é segura e bem tolerada. Conforme o ranqueamento de eficácia foi encontrado que fenticonazol é o que apresenta maior probabilidade de resposta de cura micológica ao término do tratamento e isoconazol o que melhor a mantém. Devido à diferença de custo entre as estratégias terapêuticas avaliadas, sugere-se a incorporação de análises farmacoeconômicas ao estudo, definindo-se as de melhor relação custo-efetividade.

Palavras – chave: Dermatomicoses; antifúngicos; tópicos; meta-análise.

ABSTRACT

Dermatomycosis are frequent superficial fungal infections that affect people around the world. Its management is generally effective with the use of topical antifungals, which are available in several pharmaceutical dosage forms and are included on the category of over the counter drugs. Due the existence in literature of systematic review and meta-analysis studies restricted to tinea pedis treatment, this present study aimed to review the evidence of efficacy and safety of topical antifungals used in the treatment of any dermatomycosis. We performed a systematic review and meta-analysis, searching for randomized clinical trials which compared antifungals of interest among themselves or with placebo. From the 4,385 studies initially identified, 104 reached the inclusion criteria and were included in the meta-analysis. Pooled data about efficacy showed that all antifungals were better than placebo. The results also demonstrated that there are no significant differences among antifungal classes (azoles, allylamines and others). Due the absence of many direct comparisons among analyzed drugs, a mixed treatment comparison was performed. Combining data relative to direct and indirect comparisons among pairs of treatment, no statistical significant differences were found regarded to efficacy between amorolfine, oxiconazole or tioconazole with placebo. However, even considering that those drugs have not showed statistical superiority compared to placebo, they have not been less effective compared to the other evaluated drugs. Considering sustained cure outcome, it was detected statistical difference among ciclopiroxolamine, clotrimazole or oxiconazole versus terbinafine in favor to allylamine drug, and among clotrimazole or oxiconazole versus butenafina, favoring butenafina. No differences were found in safety and tolerability in all direct comparisons analysed, concluding that topical therapy with antifungal agents is safe and well tolerable. According to efficacy ranking, it was found that fenticonazole is the drug that shows greater probability of mycological cure response at the end of treatment and isoconazole is the drug that better keep it for longer periods. Due the difference of costs among the therapeutic strategies evaluated, we suggest the incorporation of pharmacoeconomics analyses into the study, defining the ones with better cost-effectiveness relationship.

Keywords: Dermatomycosis; antifungals; topical; meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ERGOSTEROL PELAS ALILAMINAS	35
FIGURA 2 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	48
FIGURA 3 – ORGANOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS....	67
FIGURA 4 – <i>NETWORK</i> DAS COMPARAÇÕES ELEGÍVEIS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA	71
FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS SELECIONADOS (N=104).....	72
FIGURA 6 – RESULTADOS DOS ESTUDOS COMPARANDO ANTIFÚNGICOS A PLACEBO CONFORME A DERMATOMICOSE AVALIADA	126
FIGURA 7 – RANQUEAMENTO DOS FÁRMACOS PARA OS DESFECHOS CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO E CURA SUSTENTADA	137

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS.....	34
QUADRO 2 – ANTIFÚNGICOS ALILAMINAS E BENZILAMINA.....	37
QUADRO 3 – ANTIFÚNGICOS ALTERNATIVOS.....	41
QUADRO 4 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO E CURA SUSTENTADA	129

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – GRÁFICO DE PUBLICAÇÕES.....	69
GRÁFICO 2 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	75
GRÁFICO 3 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA.....	81
GRÁFICO 4 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA	84
GRÁFICO 5 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: TOLERABILIDADE	85
GRÁFICO 6 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	87
GRÁFICO 7 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA.....	90
GRÁFICO 8 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA	93
GRÁFICO 9 – META-ANÁLISE DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: TOLERABILIDADE	93
GRÁFICO 10 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	96
GRÁFICO 11 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA	99
GRÁFICO 12 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA.....	102
GRÁFICO 13 – META-ANÁLISE DE ESTUDOS COMPARANDO DIFERENTES REGIMES DE TRATAMENTO COM FÁRMACOS AZÓLICOS E ALILAMÍNICOS.....	105
GRÁFICO 14 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	106
GRÁFICO 15 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA SUSTENTADA.....	110
GRÁFICO 16 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: SEGURANÇA	115
GRÁFICO 17 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: TOLERABILIDADE	116
GRÁFICO 18 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO	119
GRÁFICO 19 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA SUSTENTADA.....	121
GRÁFICO 20 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: SEGURANÇA	123
GRÁFICO 21 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: TOLERABILIDADE	124

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CLASSES DE ANTIFÚNGICOS E SEUS RESPECTIVOS FÁRMACOS	59
TABELA 2 – DESCRITORES UTILIZADOS NAS BUSCAS NAS BASES DE DADOS	60
TABELA 3 – NÚMERO DE ESTUDOS ENCONTRADOS RELATIVOS A CADA FÁRMACO	70
TABELA 4 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO	74
TABELA 5 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	77
TABELA 6 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA	80
TABELA 7 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE MICONAZOL VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	82
TABELA 8 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA.....	83
TABELA 9 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO	86
TABELA 10 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	88
TABELA 11 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA	89
TABELA 12 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE NAFTIFINA VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%	91
TABELA 13 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA.....	92
TABELA 14 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	95
TABELA 15 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	97
TABELA 16 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA	98
TABELA 17 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	100
TABELA 18 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA.....	101
TABELA 19 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE	103
TABELA 20 – AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	104

TABELA 21 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE CLOTRIMAZOL VERSUS NAFTIFINA COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%.....	107
TABELA 22 – AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA SUSTENTADA	109
TABELA 23 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%	112
TABELA 24 – AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: SEGURANÇA.....	114
TABELA 25 – AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO.....	118
TABELA 26 – AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA SUSTENTADA.....	120
TABELA 27 – AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: SEGURANÇA	122
TABELA 28 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE DIFERENTES CLASSES DE ANTIFÚNGICOS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE	124
TABELA 29 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> PARA O DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO....	130
TABELA 30 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> PARA O DESFECHO CURA SUSTENTADA	133
TABELA 31 – RESULTADOS DE EFICÁCIA EMPREGANDO PLACEBO COMO COMPOSTO DE REFERÊNCIA	134

LISTA DE SIGLAS

IC – Intervalo de Confiança

ICr – Intervalo de Credibilidade

IPA - *International Pharmaceutical Abstracts*

IV – Inverso da Variância

MTC – *Mixed Treatment Comparisons*

MTM - *Mixed Treatment Meta-analysis*

NNT – Número Necessário para Tratar

OR – *Odds Ratio*

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RR – Risco Relativo

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – alanina transaminase
AMF - amorolfina
AST – aspartato transaminase
BFZ - bifonazol
BTF - butenafina
CPX - ciclopiroxolamina
CTL - cetoconazol
CTZ - clotrimazol
DMSO - dimetilsulfóxido
ECZ - econazol
FLZ - flutrimazol
FTZ – fenticonazol
ICZ - isoconazol
STZ - sertaconazol
TBF – terbinafina
TCZ – tioconazol
PCB - placebo
OCZ - oxiconazol
NFT - naftifina
MCZ - miconazol
Vs – versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo Geral	18
1.1.2 Objetivos Específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 DERMATOMICOSSES	19
2.1.1 Dermatofitoses	21
2.1.1.1 Tinea pedis.....	21
2.1.1.2 Tinea corporis.....	23
2.1.1.3 Tinea cruris.....	24
2.1.1.4 Tinea capitis	24
2.1.1.5 Tinea unguium.....	26
2.1.2 Outras Dermatomicoses.....	27
2.1.2.1 Pitiríase versicolor	27
2.1.2.2 Candidíase cutânea.....	28
2.1.3 Diagnóstico.....	29
2.1.4 Tratamento	31
2.1.4.1 Azólicos	32
2.1.4.2 Alilaminas e benzilamina	35
2.1.4.3 Tiocarbamatos.....	37
2.1.4.3.1 Tolnaftato	38
2.1.4.3.2 Tolciclato	38
2.1.4.4 Amorolfina	38
2.1.4.5 Ciclopiroxolamina	39
2.1.4.6 Haloprogin	40
2.1.5 Manejo Específico das Dermatomicoses.....	41
2.1.5.1 Manejo da tinea pedis	41
2.1.5.2 Manejo da tinea corporis	42
2.1.5.3 Manejo da tinea cruris	43
2.1.5.4 Manejo da tinea capitis	43
2.1.5.5 Manejo das onicomicoses	44
2.1.5.6 Manejo da pitiríase versicolor	46
2.1.5.7 Manejo da candidíase cutânea.....	47
2.2 CONDOTA TERAPÊUTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	47
2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	49
2.4 META-ANÁLISE	51
2.5 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (<i>MIXED TREATMENT COMPARISON - MTC</i>).....	55
3 MÉTODOS	58
3.1 PERGUNTA DA PESQUISA	58
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	60
3.3 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	60
3.4 AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	61
3.4.1 Avaliação da Qualidade Metodológica	61
3.4.1 Avaliação de Risco de Viés	62
3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	63
3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	64

4 RESULTADOS	67
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	67
4.1.1 Análise de Publicações	68
4.1.2 Descrição dos Estudos Incluídos	70
4.1.3 Avaliação de Risco de Viés nos Estudos Incluídos	72
4.2 META-ANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS	73
4.2.1 Azólicos versus Placebo.....	73
4.2.1.1 Eficácia.....	73
4.2.1.1.1 Cura micológica ao final do tratamento	73
4.2.1.1.2 Cura sustentada	79
4.2.1.2 Segurança e tolerabilidade.....	82
4.2.2 Alilaminas versus Placebo.....	86
4.2.2.1 Eficácia.....	86
4.2.2.1.1 Cura micológica ao final do tratamento	86
4.2.2.1.2 Cura sustentada	89
4.2.2.2 Segurança e tolerabilidade.....	91
4.2.3 Outros Antifúngicos versus Placebo.....	94
4.2.3.1 Eficácia.....	94
4.2.3.1.1 Cura micológica ao final do tratamento	94
4.2.3.1.2 Cura sustentada	98
4.2.3.2 Segurança e tolerabilidade.....	101
4.2.4 Azólicos versus Alilaminas	103
4.2.4.1 Eficácia.....	103
4.2.4.1.1 Cura micológica ao final do tratamento	103
4.2.4.1.2 Cura sustentada	108
4.2.4.2 Segurança e tolerabilidade.....	114
4.2.5 Azólicos versus Outros Antifúngicos Não alilamínicos	117
4.2.5.1 Eficácia.....	117
4.2.5.1.1 Cura micológica ao final do tratamento	117
4.2.5.1.2 Cura sustentada	119
4.2.5.2 Segurança e tolerabilidade.....	121
4.2.6 Avaliação da Eficácia de Antifúngicos versus Placebo Segundo a Dermatomicose Avaliada.....	125
4.3 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (<i>MIXED TREATMENT COMPARISON</i> - MTC).....	127
4.3.1 Eficácia.....	127
5 DISCUSSÃO	139
6 CONCLUSÃO	150
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152
APÊNDICES	157

1 INTRODUÇÃO

As dermatomicoses representam as infecções fúngicas superficiais mais difundidas entre os humanos, sendo uma causa importante de morbidade em pessoas de todo o mundo. Apesar de raramente apresentarem risco de vida para os pacientes, podem acarretar efeitos debilitantes, afetando a sua qualidade de vida (GARBER, 2001; BORGERS; DEGREEF; CAUWENBERGH, 2005; CHARLES, 2009). Aquelas de ocorrência mais comum são as dermatofitoses ou tineas, causadas por distintas espécies de dermatófitos. Porém, leveduras comensais da pele, como *Malassezia furfur* e *Candida* spp., também são importantes agentes causais de dermatomicoses (GUPTA *et al.*, 1998).

O diagnóstico é definido a partir da combinação de dados clínicos e laboratoriais, incluindo avaliação física das lesões e visualização dos microorganismos em microscopia direta e crescimento em cultura. Com relação ao tratamento, este consiste na utilização de antifúngicos de uso tópico, oral ou ainda uma associação destes, em que a sua escolha é determinada pelo sítio e extensão da infecção, e pelo organismo causal (MEIS; VERWEIJ, 2001; SEVERO; LONDERO, 2002; GUPTA; COOPER, 2008).

Na maioria dos episódios infecciosos, o manejo é efetivo com o uso de antifúngicos tópicos, os quais são agrupados em duas classes principais: azólicos e alilaminas. Estes medicamentos são enquadrados na categoria de venda isenta de prescrição e podem permanecer ao alcance dos usuários em farmácias e drogarias (BRASIL, 2003; BRASIL, 2009). Além de serem de fácil acessibilidade, são atraentes por serem mais baratos que as formulações orais e por causarem efeitos adversos mínimos. Porém, sua capacidade de proporcionar cura clínica e micológica é incerta, uma vez que não é sustentada por estudos que incluam evidências de alto nível (HAINER, 2003; CRAWFORD; HOLLIS, 2007).

Surge assim a necessidade do desenvolvimento de uma revisão sistemática com meta-análises, ferramentas poderosas e confiáveis na estimativa da magnitude de efeitos de uma dada intervenção, sendo de interesse para a sociedade como um todo, uma vez que reduzem as incertezas associadas ao uso de um medicamento (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

A realização de uma revisão sistemática quantitativa que contemple todas as terapias tópicas antifúngicas disponíveis para o tratamento de dermatomicoses é de grande utilidade para avaliar a eficácia e segurança de cada uma delas, bem como para estabelecer comparações entre diferentes fármacos e classes, norteando o farmacêutico e demais profissionais sanitários no que concerne à melhor conduta a ser adotada em cada condição clínica.

Ao firmar compromisso com a adoção de condutas terapêuticas embasadas nas melhores evidências científicas disponíveis, o profissional estará proporcionando ao paciente o tratamento mais correto e ético para sua condição (WANNMACHER; FUCHS, 2000).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma avaliação comparativa da eficácia e segurança do emprego de antifúngicos de uso tópico no tratamento de dermatomicoses.

1.1.2 Objetivos Específicos

Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando o uso de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses.

Realizar uma meta-análise dos estudos encontrados para desfechos de eficácia e segurança, considerando comparações diretas entre fármacos e entre classes de antifúngicos.

Realizar uma análise combinada de comparações diretas e indiretas, a fim de identificar diferenças entre fármacos não comparados em ensaios clínicos e estabelecer um ranqueamento entre fármacos para desfechos de eficácia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DERMATOMICOSSES

As infecções fúngicas podem ser clinicamente classificadas em micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas, de acordo com o sítio inicial de infecção. Alguns autores consideram ainda a existência de micoses cutâneas, as quais são restritas aos tecidos queratinizados da pele, pêlos e unhas, podendo ser causadas por dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. Já as micoses superficiais são causadas por fungos que invadem apenas as camadas mais superficiais da camada córnea da pele ou da haste livre dos pêlos (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; GARBER, 2001; SEVERO; LONDERO, 2002).

As micoses subcutâneas são geralmente limitadas à derme e tecidos subcutâneos, podendo, porém, se disseminar para outros tecidos adjacentes por meio da via linfática. São comumente adquiridas como resultado da implantação traumática de patógenos que crescem no solo e na vegetação em decomposição, os quais são geralmente restritos a regiões tropicais e subtropicais. As micoses sistêmicas podem ser causadas por agentes oportunistas que afetam hospedeiros de alto risco ou podem estar associadas a organismos mais invasivos, espalhando-se para os mais variados órgãos (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; GARBER, 2001).

A pele possui mecanismos de proteção à entrada de micro-organismos, sendo estes inativados pela presença de traumas, macerações e irritações. Adicionalmente, o uso de materiais oclusivos pode interferir nesta função de barreira epitelial, promovendo aumento da temperatura e umidade locais. Com a inibição destes mecanismos de proteção, infecções fúngicas superficiais podem se manifestar (HAINER, 2003).

As dermatomicoses são enquadradas como infecções fúngicas superficiais ou cutâneas, dependendo da classificação adotada, sendo as mais comuns as dermatofitoses ou tineas, infecções resultantes do acometimento de fungos aos tecidos queratinizados da pele, pêlos e unhas. Os dermatófitos são os agentes causais destas doenças, sendo pertencentes aos gêneros *Trichophyton*, dividido em

22 espécies, *Microsporum*, com 16 espécies, e *Epidermopyton*, constituído por 2 espécies, sendo apenas a *E. floccosum* patogênica. Estes agentes são agrupados em categorias conforme a preferência pelo hospedeiro e habitat natural: as espécies antropofílicas são primariamente parasitas humanos, as geofílicas vivem nos solos e podem ocasionalmente infectar homens e animais, e as zoofílicas geralmente têm mamíferos não humanos como hospedeiros, os quais podem, porém, transmitir a doença aos homens (GUPTA *et al.*, 1998). *Microsporum canis* é o principal dermatófito transmitido para o homem a partir de animais domésticos, e mais raramente de pessoa a pessoa (SEVERO; LONDERO, 2002).

Há dermatófitos de distribuição cosmopolita, como *Trichophyton rubrum*, e outros de distribuição geográfica limitada. Alguns são agentes comuns de dermatomicoses, outros são menos frequentes e há ainda aqueles que dificilmente causam infecção (GUPTA *et al.*, 1998; SEVERO; LONDERO, 2002).

Os dermatófitos antropofílicos usualmente propagam-se de um indivíduo infectado para outro por contato direto ou indireto, por meio do compartilhamento de utensílios contaminados, como roupas, pentes, toalhas e lençóis (GUPTA *et al.*, 1998). Porém, o simples contato não é suficiente para desencadear a infecção, devendo haver fator predisponente local. O uso crônico de corticóides e a presença de doenças crônicas, como diabetes e neoplasias, são fatores responsáveis pelo agravamento e persistência da infecção (SEVERO; LONDERO, 2002).

Leveduras e outros fungos filamentosos normalmente saprobiotas ou patógenos de plantas, podem causar dermatomicoses oportunistas semelhantes às causadas por dermatófitos. Além destes micro-organismos, agentes da microbiota humana, como *Candida* spp., e *Malassezia furfur*, são importantes causadores de dermatomicoses (GUPTA *et al.*, 1998; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

As invasões teciduais por dermatófitos são geralmente confinadas à pele, devido à sua incapacidade em penetrar em tecidos mais profundos ou órgãos, o que poderia ser resultado da inibição de queratinases fúngicas ou da presença de fatores inibitórios inespecíficos no soro (GUPTA *et al.*, 1998). Porém, embora a lesão esteja limitada à camada externa da pele e anexos mortos, a destruição dos tecidos pode ser extensa e a reação imunológica do hospedeiro grave, sendo a doença clínica resultante da reação tóxica e alérgica do hospedeiro à presença do fungo e de seus metabólitos (SEVERO; LONDERO, 2002).

As manifestações clínicas das dermatomicoses variam com a localização anatômica, duração da infecção e relação estabelecida entre o patógeno e o hospedeiro, a qual depende do organismo causador, da sua virulência e da resposta imunológica do hospedeiro, atuando tanto reações humorais como as mediadas por células no combate à infecção e prevenção da sua dispersão a tecidos mais profundos. Devido a estas variáveis, infecções causadas pelos dermatófitos geofílicos e zoofílicos estão associadas a respostas inflamatórias mais intensas, sendo, porém, resolucionadas de forma mais espontânea que as causadas pelos dermatófitos antropofílicos, como resultado da resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro (GUPTA *et al.*, 1998; THOMAS, 2003).

Dessa forma, conforme o grau de adaptação do fungo ao hospedeiro podem ocorrer infecções de curso agudo, espontaneamente regressivas, ou de curso crônico de longa duração, sendo possível também uma relação de comensalismo. Na maioria dos casos, os sintomas são moderados, não havendo risco de vida para o paciente (GUPTA *et al.*, 1998; GARBER, 2001; SEVERO; LONDERO, 2002).

2.1.1 Dermatofitoses

Na denominação clínica das dermatofitoses são utilizadas as denominações tinea seguidas do sítio anatômico envolvido (GUPTA *et al.*, 1998).

2.1.1.1 Tinea pedis

Tinea pedis, também conhecida como pé de atleta, é a infecção fúngica superficial mais prevalente nos países desenvolvidos, reflexo da sua natureza contagiosa. É usualmente causada por *Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, podendo também espécies de *Scytalidium*, fungos demácios, serem os patógenos causadores da infecção, sendo denominadas feohifomicoses. Tinea pedis atinge as regiões interdigitais, podendo se estender

para as superfícies laterais e solas dos pés (DEGREEF; DEDONCKER, 1994; GARBER, 2001; CRAWFORD; HOLLIS, 2007; KORTING *et al.*, 2007).

A doença pode se apresentar clinicamente de três formas: interdigital, mocassim e vesico-bolhosa. A infecção do tipo interdigital é a mais comum, sendo caracterizada por fissuras e maceração em praticamente todos os espaços interdigitais. Quando dita “dermatofitose simples”, apresenta a forma menos complicada da patologia, porém, devido ao colapso da barreira epitelial pelos dermatófitos, a co-infecção por bactérias é comum. O crescimento concomitante destes micro-organismos pode acarretar inflamação aguda com maceração branca bastante intensa, sendo diagnosticada como “dermatofitose complexa”. *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* são os principais agentes causais de tinea pedis interdigital (HAINER, 2003; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

A infecção do tipo mocassim ou crônica plantar, usualmente causada por *Trichophyton rubrum*, atinge solas, calcanhares e laterais dos pés, sendo caracterizada por finas escamas dispersas na pele, a qual assume coloração variando de rosa a vermelha e torna-se moderadamente seca, grossa e hiperqueratótica. Manifestações mais graves acarretam inflamação da pele, associada a eritema e odor, podendo causar secundariamente infecções nas unhas (HAINER, 2003; THOMAS, 2003; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

A tinea pedis vesico-bolhosa acometida principalmente por *Trichophyton mentagrophytes*, ocorre com menor frequência, porém é a forma de infecção mais grave, apresentando períodos de inflamação aguda e intensa, caracterizada pela presença de vesículas, pústulas e bolhas, geralmente nas solas dos pés. Quando manifestada moderadamente, estas vesículas são pequenas, isoladas e preenchidas por um líquido claro, podendo sofrer ruptura e espontaneamente cessar a infecção; já na sua forma grave, as vesículas coalescem originando bolhas ulcerativas, erosivas e pruríticas (HAINER, 2003; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

A celulite estreptocócica representa uma complicação potencial destas três formas de tinea pedis, ocorrendo devido à presença de maceração e fissuras que permitem a colonização deste grupo de bactérias nos espaços interdigitais. Dessa forma, a doença clínica é resultado da ação conjunta de fungos e bactérias (HAINER, 2003).

Pacientes com doenças da pele como queratólise corrosiva, eritasma, eczema, psoríase pustular e dermatite de contato, podem apresentar manifestações

clínicas similares à tinea pedis, sendo importante serem corretamente diagnosticados. A evidência de onicomicose concorrente pode ser um indício da presença desta dermatomicose (HAINER, 2003; THOMAS, 2003).

2.1.1.2 Tinea corporis

Tinea corporis é de natureza contagiosa, podendo ser contraída por meio do contato direto com pessoas e animais contaminados e utensílios como toalhas e roupas molhadas que podem carrear dermatófitos (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

A doença apresenta-se tipicamente como lesões escamosas anulares únicas ou múltiplas, que podem espalhar-se radialmente, estando presentes no tronco e extremidades. À medida que o anel se expande, a porção central da lesão torna-se clara, levemente elevada, com borda avermelhada e margens acentuadas, devido à abrupta transição da pele sadia à anormal. Nas bordas das lesões podem ser evidenciadas pústulas ou pápulas foliculares (HAINER, 2003; THOMAS, 2003).

Pode não haver inflamação e prurido, sendo apenas as bordas ativas das lesões facilmente perceptíveis. Assim, essas lesões podem ser ignoradas pelo paciente até que se tornem confluentes e cubram totalmente as costas, nádegas ou significativas áreas do peito (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

Apesar de menos comuns, podem ocorrer lesões na face, com um padrão similar àquelas encontradas em outras áreas do corpo, exceto pela ausência em alguns casos das bordas delineadas (THOMAS, 2003).

O uso prévio de corticoesteróides tópicos pode alterar a aparência das lesões, não sendo visualizadas as bordas com halo central claro. O uso desta classe de medicamentos também pode contribuir para o desenvolvimento do granuloma de Majocchi, uma tinea folicular profunda localizada usualmente nas pernas de mulheres (HAINER, 2003).

O diagnóstico diferencial de tinea corporis deve incluir doenças que com ela se assemelham, como eczema, impetigo, pitiríase versicolor, dermatite de contato, pitiríase rosea, granuloma anular e psoríase localizada. O histórico de contato com animais e pessoas com lesões com padrão anular pode contribuir para a definição do diagnóstico (HAINER, 2003; THOMAS, 2003).

2.1.1.3 Tinea cruris

Tinea cruris é uma dermatofitose que afeta a virilha, sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino e frequentemente associada à tinea pedis, a qual pode consistir em um reservatório de micro-organismos. A infecção afeta a região das coxas, podendo estender-se para as nádegas e abdômen, sendo raramente atingidos o escroto e o pênis (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; HAINER, 2003).

A infecção é propiciada por temperaturas e umidades elevadas ocasionadas pelo uso de roupas molhadas e apertadas que promovem oclusão da região inguinal. Além disso, a doença pode ser contraída por contato com pessoas e objetos inanimados infectados (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; HAINER, 2003).

Clinicamente a doença manifesta-se por meio da presença de pústulas e vesículas na borda da área infectada, associadas à maceração, sensação de queimação e prurido. A porção central da lesão é usualmente eritematosa ou levemente marrom em indivíduos de pele clara (HAINER, 2003; THOMAS, 2003).

A prevenção da doença envolve o tratamento de todas as dermatofitoses presentes no corpo e redução da umidade corporal vestindo-se roupas mais soltas. Já com relação ao diagnóstico, tinea cruris deve ser distinguida de infecções que causam lesões similares como eritrasma, psoríase, dermatite seborréica, candidíase intertrigo e intertrigo mecânico. O acometimento da região do escroto e do pênis pode ser útil na distinção entre candidíases e tinea cruris, uma vez que a última raramente os afeta (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; HAINER, 2003; THOMAS, 2003).

2.1.1.4 Tinea capitis

Tinea capitis é uma dermatofitose que atinge o couro-cabeludo especialmente de crianças, sendo seu agente causal dependente da localização geográfica. Dessa forma, na América do Norte e Reino Unido, fungos antropofílicos, como *Trichophyton tonsurans*, são responsáveis por mais de 90% dos episódios. Importante destacar que esta espécie não é fluorescente à lâmpada de Wood, não

devendo ser empregado tal método diagnóstico na determinação desta doença. Já na Europa central e Mediterrâneo, *Microsporum canis*, um fungo zoofílico, é um importante agente causador de tinea capitis (CHAN; FRIEDLANDER, 2004; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

A transmissão é favorecida em locais em que haja superlotação de crianças e higiene precária, podendo ocorrer por meio do contato direto com pessoas infectadas ou pelo uso compartilhado de chapéus, escovas e outros utensílios. Uma vez infectado, o cabelo pode portar organismos viáveis por mais de um ano (HAINER, 2003).

Nos cabelos, os dermatófitos são evidenciados como hifas ou cadeias de artroconídios, sendo distinguidos três tipos de parasitismo dependendo da relação estabelecida entre estes patógenos e o cabelo: ectótrix, quando os artroconídios se dispõem ao redor da haste como uma bainha, endótrix, quando os artroconídios ocupam a medula do cabelo; e fávico, quando há poucas hifas vazias intramedulares (SEVERO; LONDERO, 2002).

A manifestação clínica da doença é bastante variada, podendo incluir ou não episódios inflamatórios. A apresentação mais comum é a sua forma seborréica, caracterizada por descamação difusa e muitas vezes sem perda notável de cabelo. A forma denominada *black dot* consiste em áreas de alopecia bem demarcadas com pequenos pontos pretos que representam a quebra do fio de cabelo no orifício folicular. Em outra forma de manifestação da doença são evidenciadas pústulas e áreas incrustadas, localizadas ou difusas. Por fim, podem se formar lesões denominadas *kerion*, as quais correspondem a massas inflamatórias do couro-cabeludo que surgem devido à exagerada resposta imunológica mediada por células (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; POMERANZ; SABNIS, 2002; HAINER, 2003; CHAN; FRIEDLANDER, 2004).

Associada à alopecia, descamação e prurido do couro-cabeludo, adenopatia occipital é outro achado clínico relacionado à doença. Quando a descamação e inflamação são proeminentes, deve-se fazer o diagnóstico diferencial para excluir doenças como dermatite seborréica, dermatite atópica e psoríase. Já quando a alopecia é proeminente, diagnósticos para detecção de alopecia aerata e tricotilomania devem ser realizados (HAINER, 2003).

2.1.1.5 Tinea unguium

As onicomicoses, das quais faz parte a tinea unguium, representam aproximadamente 33% de todas as infecções fúngicas da pele e 50% de todas as desordens que acometem as unhas. Estudos sugerem que estas infecções afetam entre 2% a 13% da população em todo o mundo e 30% nos grupos de risco, como os diabéticos e idosos, uma vez que há evidências que a sua prevalência aumenta com a idade, apresentando uma taxa de 5% em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos, e pacientes diabéticos têm probabilidade três vezes maior de serem afetados, podendo o negligenciamento da infecção acarretar sequelas graves (GARBER, 2001; CRAWFORD; HOLLIS, 2007). Além destes fatores, há outros que predispõe o desenvolvimento da infecção, como histórico familiar positivo para onicomicose, presença de tinea pedis, sexo masculino, trauma nas unhas, imunossupressão, pobre circulação arterial, fumo, e, possivelmente, psoríase. Importante destacar que esta dermatomicose não é de natureza contagiosa (SEVERO; LONDERO, 2002; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

Aproximadamente 90% dos casos reportados de infecções nas unhas dos dedos dos pés e 50% nas unhas dos dedos das mãos são devidos aos dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *Trichopyton mentagrophytes*, sendo caracterizados como tinea unguium. Porém, a onicomicose pode também ser causada por fungos não dermatófitos, como *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scopulariopsis* spp. e *Scytalidium* spp., e leveduras, como espécies de *Candida* (GARBER, 2001; GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

Estes micro-organismos podem afetar toda a região da lâmina ungueal, infectando uma, algumas ou todas as unhas simultaneamente. Muitas vezes ocorre mudança da coloração e textura das unhas, as quais podem tornar-se mais espessas. As onicomicoses estão geralmente associadas com infecções da pele, podendo nestes casos atuarem como fonte de reinfecção se apenas a pele for tratada (CRAWFORD; HOLLIS, 2007).

A qualidade de vida do paciente portador desta dermatomicose pode ser afetada, uma vez que a distrofia das unhas dos dedos dos pés pode prejudicar o ato de andar, exercitar-se e calçar certos tipos de sapatos. Além disso, a má aparência

das unhas pode interferir na vida social e pessoal dos pacientes, acarretando em perda da auto-estima (GARBER, 2001).

O diagnóstico diferencial da doença inclui traumas, psoríase, tumores de unhas, doença vascular periférica, dermatite atópica, dermatite de contato e síndrome da unha amarela (HAINER, 2003).

2.1.2 Outras Dermatomicoses

2.1.2.1 Pitiríase versicolor

A pitiríase versicolor é uma infecção que afeta as áreas ricas em lipídios do corpo, causada por *Malassezia furfur*, uma levedura comensal da pele que assume a forma patogênica de hifas ao invadir a camada córnea epitelial (SEVERO; LONDERO, 2002; GUPTA *et al.*, 2004). Pelo fato desta levedura ser lipofílica, coloniza principalmente locais do corpo em que há grande excreção sebácea, como folículos capilares, sendo também o agente causal de dermatite seborréica (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; BORGERS; DEGREEF; CAUWENBERGH, 2005).

Clinicamente manifesta-se como pequenas lesões ovais ou circulares, medindo de 1 a 2 centímetros, hipo ou hiperpigmentadas, com coloração variando de castanha a “café-com-leite”. As manchas são múltiplas, podendo tornar-se confluentes e cobrir grandes áreas, especialmente tronco, raiz dos membros superiores e pescoço, raramente afetando a face. Porém, em crianças, o *rash* pode ocorrer em toda a área facial e as lesões podem ser cobertas por finas escamas (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; SEVERO; LONDERO, 2002).

A doença é de distribuição cosmopolita, porém de maior frequência em regiões intertropicais, tendo como fatores predisponentes ao seu desenvolvimento a excessiva transpiração, manutenção de ambiente corporal úmido, má-nutrição, presença de doenças crônicas e imunossupressão, podendo alguns pacientes apresentarem maior risco da infecção tornar-se invasiva (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; GARBER, 2001).

Pelo fato da levedura ser comensal, recorrências da doença são comuns. A composição dos óleos sebáceos e o retardamento da velocidade de renovação do estrato córneo são fatores que tornam os pacientes susceptíveis à reinfecção (KYLE; DAHL, 2004).

Pitíriase versicolor é algumas vezes confundida com outras desordens dermatológicas como pitíriase alba, sífilis secundária e vitiligo, sendo importante o diagnóstico diferencial, o qual pode ser realizado por meio de cultura fúngica. Como *Malassezia furfur* não cresce em meios de cultura empregados na rotina sem a presença de suplementos, a cultura pode ser útil para diferenciar pitíriase versicolor de outras dermatomicoses (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; DRAKE *et al.*, 1996).

2.1.2.2 Candidíase cutânea

Apesar de haver mais de 80 espécies de *Candida*, a grande maioria das doenças humanas é causada por *Candida albicans*, uma levedura que coloniza superfícies mucosas, como o trato gastro-intestinal, vagina e pele, sendo estes os sítios em que ocorrem a maioria das infecções (REZABEK; FRIEDMAN, 1992).

A infecção superficial por *Candida* spp., na maioria das vezes, está relacionada a algum fator predisponente local ou sistêmico, como idades extremas (lactentes e idosos), gestantes, oclusão das superfícies epiteliais, desordens do sistema imunológico e imunossupressão, presença de doenças crônicas e uso prolongado de antibióticos de amplo espectro (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; HAY, 1999).

As candidíases cutâneas podem se manifestar de muitas formas, sendo as mais comuns paroníquia crônica, interdigital erosiva, candidíase intertrigo, queilite angular ou perleche e dermatite de fraldas (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

A paroníquia é a infecção da pele situada ao redor das unhas por *Candida* spp., podendo também ser causada por certas bactérias, como *Staphylococcus aureus*. A pele periungueal torna-se levantada e dolorosa, podendo ocorrer liberação de pus. Mais raramente ocorre invasão da lâmina da unha associado à onicólise. Os

pacientes mais susceptíveis a desenvolverem a infecção são aqueles que se expõem à água durante longos períodos (HAY, 1999).

Na candidíase interdigital, bastante frequente em locais de clima quente, pode ocorrer maceração e descamação entre os dedos dos pés e erosão superficial entre os dedos das mãos. Candidíase intertrigo corresponde à dermatose inflamatória irritativa e dolorosa confinada às dobras do corpo, sendo favorecida pela presença de candidíases secundárias, e ocorrendo mais comumente em pacientes obesos ou diabéticos (HAY, 1999).

A queilite angular se manifesta por meio de maceração e eritema nos cantos da boca, sendo vulgarmente conhecida como boqueira. O uso de aparelhos dentários constitui-se em outro fator de predisposição à doença, uma vez que distorcem o ângulo bucal (REZABEK; FRIEDMAN, 1992).

Por fim, a dermatite das fraldas se origina pela passagem da *Candida* spp. presente no intestino até a região do períneo. Se este estiver úmido e levemente macerado, cria-se um ambiente propício para o desenvolvimento da doença, a qual usualmente apresenta-se como lesões vermelhas confluentes e bem demarcadas por bordas serpiginosas (REZABEK; FRIEDMAN, 1992).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico das dermatomicoses tem por base a combinação de dados clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico deve incluir exame físico e detalhado histórico epidemiológico, podendo ser identificado o padrão e a localização das lesões, auxiliando no direcionamento do diagnóstico. Porém, mesmo quando lesões sugestivas estão presentes, ele é apenas presuntivo, devendo ser confirmado por meio de técnicas micológicas (SEVERO; LONDERO, 2002; HAINER, 2003).

O diagnóstico micológico baseia-se principalmente em visualização dos micro-organismos em microscopia direta e crescimento em cultura. O espécime analisado é obtido por meio de raspado e constitui-se em escamas cutâneas ou ungueais, além de pêlos, obtidos por epilação, podendo ser requeridas técnicas especiais para coletar o maior conteúdo possível de organismos presentes nos sítios anatômicos (GUPTA *et al.*, 1998; SEVERO; LONDERO, 2002).

O método de microscopia direta é realizado com o emprego de hidróxido de potássio (KOH), sendo, no caso de real infecção fúngica, visualizadas hifas, as quais podem ser características de um único fungo, de um grupo fúngico ou inespecíficas. Porém, o resultado deste exame pode ser falso negativo, uma vez que o paciente tenha se automedicado com antifúngicos de uso tópico para combater as lesões. Dessa forma, quando não são obtidos achados conclusivos com esta técnica, deve-se confirmar o diagnóstico por meio de cultura fúngica (SEVERO; LONDERO, 2002; THOMAS, 2003).

Para o isolamento dos dermatófitos utiliza-se o ágar Sabourand peptona-glucose, podendo ser adicionado cloranfenicol para inibir o crescimento de bactérias, e cicloheximide para inibir o crescimento da maioria dos não-dermatófitos. A identificação fundamenta-se nos aspectos macromorfológicos, como textura e pigmentação, ficando o meio de cultura vermelho na presença de metabólitos alcalinos liberados durante o crescimento fúngico, e micromorfológico, pela visualização de conídios e outras estruturas das colônias. O crescimento pode requerir um período de 7 a 14 dias, devendo ser acompanhado durante 21 dias para ser declarado um resultado (GUPTA *et al.*, 1998; SEVERO; LONDERO, 2002; THOMAS, 2003).

Para o isolamento de não dermatófitos, pode ser empregado o mesmo ágar Sabourand peptona-glucose, porém livre de cicloheximide, e adicionado de antibióticos como gentamicina e cloranfenicol (GUPTA *et al.*, 1998).

Outros exames diagnósticos incluem a visualização das espécies fúngicas pela lâmpada de Wood e a examinação histológica, por meio de biópsia da pele e unhas. A lâmpada de Wood apresenta utilidade limitada, uma vez que algumas espécies não emitem fluorescência quando expostas à luz. Porém, é útil no diagnóstico de pitíriase versicolor, já que *Malassezia furfur* apresenta fluorescência que varia de amarelo-pálido a branco; no diagnóstico de tinea capitis causada por espécies de *Microsporum* que exibem fluorescência verde-azulada; e no diagnóstico diferencial de eritrasma. A biópsia da lâmina ungueal é empregada no diagnóstico de onicomicoses, seguida de coloração com ácido periódico-Schiff (GUPTA *et al.*, 1998; HAINER, 2003; HUANG *et al.*, 2004).

2.1.4 Tratamento

O manejo das infecções fúngicas superficiais difere daquele empregado para as infecções sistêmicas, sendo similar em todo o mundo, e consistindo na utilização primária de formulações tópicas, orais ou ainda uma associação destas, em que a sua escolha é determinada pelo sítio e extensão da infecção, e pelo organismo causal (MEIS; VERWEIJ, 2001; GUPTA; COOPER, 2008). A maioria das dermatomicoses é efetivamente tratada com o uso de antifúngicos tópicos, sendo necessário o emprego das apresentações orais quando a área afetada é extensa, o hospedeiro é imunocomprometido, a doença encontra-se em um estadió crônico ou é recorrente com resposta falha aos agentes tópicos. Além destas situações, tinea capitis, tinea barbae e onicomicoses requerem terapia oral como tratamento de primeira escolha (HAINER, 2003; GUPTA; COOPER, 2008).

Segundo a Resolução RDC n. 138, de 29 de maio de 2003, a qual dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda dos medicamentos, os agentes antifúngicos de uso tópico são de venda isenta de prescrição (BRASIL, 2003), e encontram-se disponíveis em variadas apresentações farmacêuticas, como cremes, loções, géis, soluções, sprays, pós e shampoos. Quando aplicados sobre a superfície epitelial, penetram rapidamente no estrato córneo, matando ou inibindo o crescimento da célula fúngica, alcançando-se cura clínica e micológica (ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Somado ao fato de serem comercializados sem a necessidade de apresentação de prescrição médica, estes fármacos, de acordo com a Instrução Normativa n. 10, de 17 de agosto de 2009, se enquadram no grupo de medicamentos que podem permanecer ao alcance dos usuários para obtenção por meio de auto-serviço em farmácias e drogarias (BRASIL, 2009).

Estes fármacos são agrupados em duas classes principais: azólicos, os quais atuam por meio de um mecanismo de ação fungistático, e alilaminas ou benzilaminas, atuando como agentes fungicidas (KORTING *et al.*, 2007; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007). Além destas, pode-se destacar o uso de haloprogin, amorolfina, ciclopiroxolamina e fármacos pertencentes ao grupo dos tiocarbamatos como terapias alternativas no tratamento de dermatomicoses (GUPTA *et al.*, 1998).

2.1.4.1 Azólicos

Os antifúngicos azólicos são representados pelos derivados imidazólicos e triazólicos, sendo que a diferença entre estes reside na presença de dois e três átomos de nitrogênio no anel azólico, respectivamente. São agentes fungistáticos, atuando seletivamente na inibição da síntese de ergosterol, um componente essencial da membrana celular fúngica, por meio da interação com a enzima lanosterol 14- α -demetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol. Como resultado, acarretam uma deficiência de ergosterol e acúmulo de esteróis tóxicos na membrana celular fúngica, promovendo aumento da sua permeabilidade e maior rigidez, e, conseqüentemente, inibindo o crescimento e replicação do fungo (ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Os agentes pertencentes a esta classe apresentam espectro de ação bastante similar, sendo efetivos contra cepas de dermatófitos, dos gêneros *Trichopyton*, *Microsporum* e *Epidermopyton*, e algumas espécies de *Candida* e *Malassezia*, especialmente *Malassezia furfur*. Alguns fármacos são também ativos contra certas bactérias Gram-positivas, sendo úteis em situações de co-infecção bacteriana (GUPTA *et al.*, 1998).

Alguns representantes desta classe possuem particularidades, como é o caso do derivado eberconazol, o qual possui atividade anti-inflamatória adicional. Sertaconazol tem ação contra *Aspergillus* spp., enquanto tioconazol é capaz de inibir algumas clamídias (GUPTA *et al.*, 1998).

Os eventos adversos associados a esta família de antifúngicos restringem-se ao local da sua aplicação, podendo incluir irritação, prurido, sensação de queimação, maceração, fissuras, ardência, e, mais raramente, dermatite alérgica de contato. Também foi reportada a existência de sensibilidade cruzada entre os derivados imidazólicos, como clotrimazol, econazol e miconazol (ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Todos os fármacos são disponíveis em concentrações de 1 ou 2%, apresentando valores *in vitro* equivalentes de concentração inibitória mínima para os principais fungos causadores de infecções de pele (DEGREEF; DEDONCKER, 1994). A frequência de aplicação diária recomendada varia de uma única aplicação a duas ou três, sendo que tratamentos que requerem uma única aplicação, são de

curta duração e ocasionam poucos eventos adversos, contribuem para maior adesão do paciente, o que reflete em maior efetividade (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

Os antifúngicos azólicos administrados topicamente no tratamento de infecções fúngicas superficiais estão expostos no Quadro 1, acompanhados das suas apresentações farmacêuticas disponíveis no Brasil e em outros países, sua respectiva frequência de aplicação e duração do tratamento recomendados. Importante destacar que a duração do tratamento depende de variáveis como agente causal, local e extensão da infecção, intensidade das lesões, e características intrínsecas do paciente, sendo considerada apenas uma estimativa do tempo médio indicado na literatura.

Adicionalmente, o tratamento deverá ser mantido por um período mínimo de uma semana após o desaparecimento das lesões e recuperação da área afetada, a fim de evitar remissões (HUANG *et al.*, 2004).

Fármaco	Apresentação farmacêutica	Frequência de aplicação	Duração recomendada do tratamento
Bifonazol	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Spray 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Gel 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Pó 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Pomada 1%	1 vez ao dia	1 a 2 semanas
	Shampoo 1mg/mL	3 vezes por semana	À critério médico
Cetoconazol	Creme 2%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Shampoo 2%	1 vez ao dia 2 vezes por semana	5 dias (pitiríase versicolor) 2 a 4 semanas (dermatite seborréica)
Clotrimazol	Creme 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Pó 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Spray 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Eberconazol*	Creme 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Econazol	Creme 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Loção 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Fenticonazol	Creme 2%	1 a 2 vezes ao dia	À critério médico
	Spray 2%	1 a 2 vezes ao dia	À critério médico
Flutrimazol	Creme 1%	1 vez ao dia	1 a 4 semanas
	Spray 1%	1 vez ao dia	1 a 4 semanas
Isoconazol	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Spray 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Lanoconazol*	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Pomada 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Luliconazol*	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Miconazol	Creme 2%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Loção cremosa 2%	2 a 3 vezes ao dia	no mínimo 3 meses (onicomicoses) 2 a 3 semanas (demais dermatomicoses)
	Pó 2%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Neticonazol*	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Oxiconazol	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Solução alcoólica 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Sertaconazol	Creme 2%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 2%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Pó 2%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Shampoo 2%	2 vezes por semana	2 a 4 semanas
Sulconazol*	Creme 1%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Tioconazol	Creme 1%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Loção 1%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Spray 1%	1 a 2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Pó 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução para unhas 28%	2 vezes ao dia	6 a 12 meses (onicomicoses)

QUADRO 1 – ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS

FONTE: GUPTA *et al.* (1998); THOMAS (2003); GUPTA *et al.* (2004); HUANG *et al.* (2004); AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2005)

NOTA: * Medicamentos não disponíveis no Brasil.

2.1.4.2 Alilaminas e benzilamina

As alilaminas, representadas pela terbinafina e naftifina, atuam como agentes fungicidas inibindo a enzima esqualeno epoxidase, essencial na biossíntese do ergosterol que irá compor a membrana celular fúngica. Dessa forma, impedem a conversão de esqualeno em epóxido de esqualeno, promovendo depleção do ergosterol, acúmulo tóxico intracelular de esqualeno, disrupção da membrana e morte celular. Por atuarem de forma seletiva sobre a enzima fúngica, pouco afetam a síntese de colesterol nos mamíferos (MEIS; VERWEIJ, 2001; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

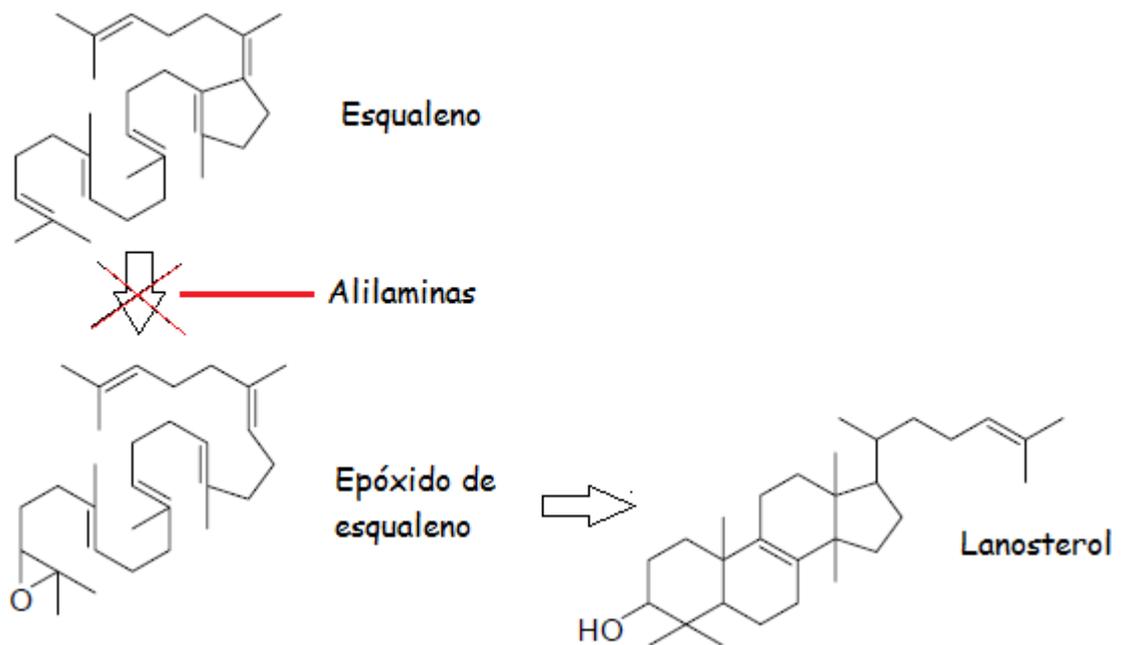


FIGURA 1 – INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ERGOSTEROL PELAS ALILAMINAS
 FONTE: MEIS;VERWEIJ (2001)

Exibem um amplo espectro de ação contra dermatófitos, como *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* e *Epidermophyton floccosum*, sendo as espécies de *Microsporum* relativamente mais resistentes a esta classe. Também atuam como agentes fungistáticos contra espécies de *Candida*, como *C. albicans* e *C. parapsilosis* (MEIS; VERWEIJ, 2001; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

A naftifina é altamente lipofílica, permitindo uma boa penetração no estrato córneo e folículos capilares, sendo detectada a sua concentração inibitória mínima para dermatófitos até cinco dias após uma única aplicação. Possui propriedade adicional anti-inflamatória, sendo útil no tratamento de infecções fúngicas associadas a inflamação. Uma vez que o fármaco promove a morte do fungo, seus efeitos anti-inflamatórios podem ser desejáveis, já que revertem a morbidade sem afetar a eficácia. A sua apresentação gel a 1% pode trazer benefícios ao paciente portador de onicomicose distal subungueal (GUPTA *et al.*, 1998; KYLE; DAHL, 2004; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Devido à mesma natureza lipofílica da naftifina, a terbinafina mantém-se no estrato córneo alguns dias após o término do tratamento em uma concentração ainda mais elevada que a necessária para ser considerada fungicida contra os principais agentes causais de dermatomicoses. Apresenta atividades adicionais contra alguns fungos filamentosos como *Aspergillus* spp. e *Scopulariopsis* spp., e menor ação contra *Malassezia furfur*, requerendo, neste caso, períodos de tratamento mais prolongados. O fármaco exibe também atividade antibacteriana contra bactérias patogênicas Gram-positivas e Gram-negativas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes* e *Pseudomonas aeruginosa* (GUPTA *et al.*, 1998).

Aproximadamente 5% da formulação tópica são absorvidos, atingindo a circulação sistêmica, sendo as concentrações alcançadas insuficientes para desencadear atividade anti-dermatofítica. As alilaminas ou seus metabólitos são excretados na urina e fezes com um tempo de meia vida de 48 horas (KYLE; DAHL, 2004).

Infecções persistentes após 4 semanas de terapia com esta classe de antifúngicos são raras, sugerindo diagnóstico incorreto da doença, não adesão ao tratamento ou coexistência de infecções abaixo da zona em que os fármacos são ativos (KYLE; DAHL, 2004).

As benzilaminas apresentam estrutura e mecanismo de ação similar ao das alilaminas, sendo a butenafina seu representante. Porém, o que as diferencia é a substituição do grupo alilamina pelo grupo butilbenzil. A butenafina exibe excelente atividade fungicida contra cepas de dermatófitos, fungos dimórficos e *Aspergillus* spp., além de ser fungistática contra *Candida albicans* (GUPTA *et al.*, 1998; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

A grande vantagem do emprego destes fármacos consiste na necessidade de menor número de aplicações diárias, sendo uma única aplicação muitas vezes suficiente, além de requerirem um tempo de tratamento geralmente mais curto que o recomendado para a classe dos azólicos, justificado pelo mecanismo de ação fungicida destes fármacos e pela sua retenção no estrato córneo por tempo prolongado mesmo após o término da terapia (GUPTA *et al.*, 1998; THOMAS, 2003).

Os eventos adversos passíveis de ocorrerem com o uso destes fármacos restringem-se ao seu sítio de aplicação e geralmente são moderados, incluindo sensação de queimação, prurido, eritema, irritação, e, raramente, reações alérgicas (GUPTA *et al.*, 1998).

No Quadro 2 são apresentadas as formas farmacêuticas tópicas mundialmente comercializadas destes medicamentos para tratamento de dermatomicoses, com sua respectiva frequência de aplicação e duração do tratamento recomendados.

Fármaco	Apresentação farmacêutica	Frequência de aplicação	Duração recomendada do tratamento
Butenafina	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
Naftifina*	Creme 1%	1 vez ao dia	2 a 4 semanas
	Gel 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Terbinafina	Creme 1%	1 a 2 vezes ao dia	1 a 2 semanas
	Solução 1%	1 a 2 vezes ao dia	1 semana
	Gel 1%	1 vez ao dia	1 semana
	Solução formadora de filme 1%	Aplicação única	Após aplicação única do fármaco, pode ser necessário um período de 4 semanas para atingir cura completa

QUADRO 2 – ANTIFÚNGICOS ALILAMINAS E BENZILAMINA

FONTE: GUPTA *et al.* (1998); THOMAS (2003); GUPTA *et al.* (2004); HUANG *et al.* (2004); AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2005)

NOTA: * Medicamento não disponível no Brasil.

2.1.4.3 Tiocarbamatos

São integrantes dessa classe de antifúngicos os agentes tolnaftato e tolciclato, os quais atuam contra o crescimento fúngico por meio do mesmo mecanismo de ação das alilaminas, inibindo a epoxidação do esqualeno (DEGREEF; DEDONCKER, 1994).

2.1.4.3.1 Tolnaftato

O tolnaftato é efetivo no tratamento da maioria das micoses cutâneas causadas por diferentes espécies de dermatófitos e *Malassezia furfur*, não inibindo, porém, cepas de *Candida* spp. e bactérias (GUPTA *et al.*, 1998).

Apesar de inibir a enzima esqualeno epoxidase, o tolnaftato apresenta efetividade inferior quando comparado a representantes da classe dos azólicos e alilaminas em ensaios clínicos, não sendo considerada terapia de primeira ou segunda linha no tratamento de dermatomicoses (THOMAS, 2003; KYLE; DAHL, 2004).

Raros eventos adversos foram reportados com o uso de tolnaftato, sendo desprovido de propriedades irritantes e sensibilizantes (GUPTA *et al.*, 1998).

2.1.4.3.2 Tolciclato

O tolciclato representa outro agente antifúngico empregado no tratamento de tineas, pitíriase versicolor e candidíases cutâneas. Quando avaliado *in vitro*, apresenta atividade similar à do tolnaftato, porém o fato de ser mais lipossolúvel pode contribuir para uma melhor ação *in vivo* (JARA; SOLEDAD QUERO, 1987).

2.1.4.4 Amorolfina

Amorolfina é um derivado da morfolina, que em concentrações mais baixas que as empregadas nas formulações dos agentes pertencentes a outras classes, é efetiva *in vitro* contra dermatófitos, fungos filamentosos e leveduras patogênicas, incluindo *Malassezia* spp. e *Candida* spp. (DEGREEF; DEDONCKER, 1994; GUPTA *et al.*, 1998).

Atua interferindo na síntese do ergosterol, inibindo as enzimas Δ 14-redutase e Δ 7-8 isomerase, promovendo a substituição da sua formação pela do composto

ignosterol, um esteroide contendo uma dupla ligação Δ -14, sendo este o mecanismo por meio do qual inibe cepas de *Candida albicans*. Em outros dermatófitos, como *Trichopyton mentagrophytes*, além da deficiência em ergosterol, um acúmulo de esqualeno também é observado quando a concentração detectada de amorolfina é alta. Em algumas espécies é possível que também ocorra inibição da epoxidação do esqualeno (GUPTA *et al.*, 1998).

A sua apresentação farmacêutica esmalte a 5% é amplamente empregada no tratamento de onicomicoses causadas por dermatófitos e espécies de *Candida*, já que é absorvida pela lâmina ungueal. É indicado um pré-tratamento da unha com dimetilsulfóxido (DMSO) para melhorar a absorção da amorolfina (DEGREEF; DEDONCKER, 1994; GUPTA *et al.*, 1998).

O tratamento geralmente é bem tolerado, podendo raramente ocorrer cromoníquia, além de descoloração da lâmina da unha devido ao polímero metilmetacrilato presente no esmalte (GUPTA *et al.*, 1998).

2.1.4.5 Ciclopiroxolamina

Ciclopiroxolamina é uma piridona substituída com estrutura química diferenciada daquelas representativas dos fármacos azólicos e alilamínicos. Seu mecanismo de ação também é específico, interferindo com a absorção e acúmulo de compostos essenciais requeridos para a síntese da membrana celular, prejudicando a sua integridade. Além deste mecanismo, pelo fato de possuírem alta afinidade por cátions trivalentes, como ferro (Fe^{+3}) e alumínio (Al^{+3}), promovem sua quelação e formação de cátions polivalentes, inibindo enzimas essenciais, incluindo citocromos, e assim interferindo com os processos de transporte mitocondrial de elétrons e produção de energia (GUPTA *et al.*, 1998; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Apresenta um amplo espectro de ação, sendo dotado de propriedades antifúngicas, anti-inflamatórias e antibacterianas, atuando *in vitro* contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas. Também *in vitro* é um potencial agente fungistático e fungicida inibindo dermatófitos patógenos, leveduras como *Candida* spp., *Malassezia* spp. e *Cryptococcus neoformans*, fungos dimórficos e vários outros

incluindo *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Phialophora* spp. e *Fusarium* spp. (GUPTA *et al.*, 1998; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Após aplicação tópica, penetra rapidamente na camada córnea, cabelo e glândulas sebáceas por meio da epiderme e folículos capilares. Adicionalmente, é capaz de penetrar nas unhas, sendo um agente extensamente empregado no tratamento de onicomicoses moderadas e limitadas que acometem unhas dos dedos das mãos e dos pés sem envolvimento da lúnula, quando na forma farmacêutica de esmalte (GUPTA *et al.*, 1998; ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

Eventos adversos associados ao fármaco são raros, sendo os mais comuns irritação, sensação de queimação, dor, prurido e vermelhidão (ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007).

2.1.4.6 Haloprogin

O haloprogin é um éter fenólico halogenado, com atividade fungicida *in vitro* contra várias espécies de dermatófitos, *Malassezia* e *Candida*, além de atividade antimicrobiana, especialmente contra cocos Gram-positivos (HARRISON *et al.*, 1970; GUPTA *et al.*, 1998).

Possíveis eventos adversos associados ao uso deste fármaco incluem irritação, prurido, e, raramente, formação de vesículas e dermatite alérgica de contato (GUPTA *et al.*, 1998).

No Quadro 3 são apresentadas as formas farmacêuticas tópicas mundialmente comercializadas destes medicamentos alternativos para tratamento de dermatomicoses, com sua respectiva frequência de aplicação e duração do tratamento recomendados.

Fármaco	Apresentação farmacêutica	Frequência de aplicação	Duração recomendada do tratamento
Amorolfina	Esmalte 5%	1 a 2 vezes por semana	6 a 12 meses
	Creme 0,25%	1 vez ao dia	2 a 6 semanas
Ciclopirox	Creme 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Esmalte 8%	1ºmês = dias alternados 2ºmês = 2 vezes por semana 3ºmês = 1 vez por semana	6 meses
Haloprogin*	Creme 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	2 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Tolciclato*	Creme 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Solução 1%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
	Pó 0,5%	2 a 3 vezes ao dia	2 a 4 semanas
Tolnaftato**	Creme 1%	2 vezes ao dia	4 a 6 semanas
	Gel 1%	2 vezes ao dia	4 a 6 semanas
	Aerosol 1%	2 vezes ao dia	4 a 6 semanas
	Pó 1%	2 vezes ao dia	4 a 6 semanas
	Solução 1%	2 vezes ao dia	4 a 6 semanas

QUADRO 3 – ANTIFÚNGICOS ALTERNATIVOS

FONTE: GUPTA *et al.* (1998); THOMAS (2003); GUPTA *et al.* (2004); HUANG *et al.* (2004); AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (2005)

NOTA: * Medicamentos não disponíveis no Brasil

** Medicamento não disponível no Brasil na forma de monoterapia.

2.1.5 Manejo Específico das Dermatomicoses

2.1.5.1 Manejo da tinea pedis

O curso de tratamento requerido para esta infecção será parcialmente determinado pelo seu grau de severidade (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005). Sendo assim, medicamentos de uso tópico pertencentes à classe dos antifúngicos azólicos e alilaminas, aplicados na área infectada uma ou duas vezes ao dia durante 1 a 4 semanas, dependendo do agente empregado, constituem a terapia de escolha para esta dermatomicose, nos casos de apresentações moderadas e limitadas (KORTING *et al.*, 2007; GUPTA; COOPER, 2008). Situações em que a infecção é crônica e envolve uma área extensa, o uso de antifúngicos orais é necessário, especialmente se terapias tópicas prévias não tiverem sido efetivas. O uso *off-label* de itraconazol, terbinafina ou fluconazol tem sido bastante empregado, uma vez que estes fármacos persistem em tecidos queratinizados, requerindo períodos curtos de tratamento (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005; GUPTA; COOPER, 2008).

Quando há a formação de vesículas e notável inflamação, com sinais indicativos de celulite estreptocócica, deve-se optar pelos agentes tópicos que provêm ação antibacteriana conjunta à antifúngica, ou, mais seguramente, adicionar ao tratamento antibióticos tópicos ou sistêmicos (HAINER, 2003; GUPTA; COOPER, 2008).

Adicionalmente à farmacoterapia, medidas não farmacológicas, como a educação do paciente com relação à boa higiene dos pés é essencial para evitar a recorrência da infecção, a qual é bastante comum. Os pacientes devem ser educados a não andar descalços em áreas públicas, como vestiários e pisos de chuveiros, além de assegurar que os pés e os espaços interdigitais sejam devidamente secos após o banho ou natação. Calçados muito fechados devem ser evitados ou alternados durante 2 a 3 dias, com frequente troca de meias para reduzir a umidade no ambiente dos pés, sendo também recomendado o uso de pós absorventes (THOMAS, 2003; GUPTA; COOPER, 2008).

2.1.5.2 Manejo da tinea corporis

O manejo de tinea corporis usualmente consiste em medidas para diminuir a excessiva umidade corporal e administração de antifúngicos tópicos que tenham fácil acesso à área afetada (HAINER, 2003; GUPTA *et al.*, 2004).

No caso de infecções que se espalham por áreas extensas, são crônicas e recorrentes, e cujo acesso das formulações tópicas seja dificultado, terapia sistêmica é requerida, sendo os principais representantes terbinafina, itraconazol e fluconazol (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; GUPTA *et al.*, 2004; GUPTA; COOPER, 2008).

A aplicação de corticoesteróides tópicos nas lesões deve ser evitada, pois estes podem alterar o seu padrão, resultando em grandes lesões anulares multicêntricas com bordas mais proeminentes (REZABEK; FRIEDMAN, 1992).

2.1.5.3 Manejo da tinea cruris

O manejo da tinea cruris é muito semelhante ao empregado para tinea corporis, sendo utilizadas terapias antifúngicas tópicas e medidas para reduzir a umidade corporal, como o uso de roupas, especialmente as peças íntimas, não sintéticas e absorventes (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

Alguns autores indicam o emprego adjunto de baixas doses de corticoesteróides de uso tópico nos primeiros dias de tratamento com antifúngicos (HAINER, 2003).

Infecções refratárias, crônicas e de longa extensão podem requerir terapias orais, como terbinafina, itraconazol e fluconazol (GUPTA *et al.*, 2004; GUPTA; COOPER, 2008).

2.1.5.4 Manejo da tinea capitis

O manejo desta dermatomicose inclui antifúngicos de uso sistêmico, já que os tópicos não conseguem penetrar no fio de cabelo de forma suficiente para erradicar a infecção. O tratamento padrão consiste na administração oral do antifúngico fungistático griseofulvina, podendo ser empregados shampoos de cetozonazol a 2%, sulfeto de selênio a 1% ou 2% como terapia adjuvante, uma vez que reduzem a viabilidade dos conídios dos fungos presentes no cabelo. Outros fármacos de uso oral, como terbinafina, itraconazol e fluconazol, têm demonstrado efetividade e segurança similares à griseofulvina, além de apresentarem a vantagem de requerir tempo de tratamento curto, o que contribui para a melhor adesão pelo paciente (CHAN; FRIEDLANDER, 2004; GUPTA; COOPER, 2008).

O tratamento desta doença depende parcialmente do organismo causador, sendo necessário, por exemplo, doses maiores dos medicamentos ou tempo superior de tratamento quando o agente causal é pertencente ao gênero *Microsporium*. Portadores assintomáticos e animais infectados também devem ser

tratados, a fim de controlar a disseminação da doença (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005; GUPTA; COOPER, 2008).

Como medidas adicionais têm-se o aconselhamento ao paciente a desinfetar com soluções alvejantes e evitar o compartilhamento de bonés, chapéus e escovas de pentear, utensílios que podem transportar conídios, a fim de prevenir a recorrência da infecção e evitar subseqüentes episódios da doença (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

2.1.5.5 Manejo das onicomicoses

A onicomicose, especialmente das unhas dos dedos dos pés, é difícil de ser erradicada, estando associada também a altas taxas de recorrência (HAINER, 2003; GUPTA; COOPER, 2008).

Antifúngicos orais representam o tratamento inicialmente proposto, sendo terbinafina e itraconazol considerados agentes ideais no manejo desta dermatomicose, uma vez que sofrem acúmulo em tecidos queratinizados, podendo ser evidenciados nas unhas meses após o término do tratamento (MEIS; VERWEIJ, 2001).

A pulsoterapia tem se tornado prática comum no tratamento de onicomicoses, uma vez que os maiores problemas associados à terapia antifúngica oral são a ocorrência de interações medicamentosas, já que itraconazol e terbinafina são metabolizados pelo complexo enzimático P 450, e a necessidade de monitoração contínua da função hepática do pacientes. Na pulsoterapia com itraconazol, a dose diária é de 400 miligramas, devendo ser administrada durante uma semana por mês, com intervalo sem terapia nas três semanas remanescentes. Para o tratamento de onicomicose nas unhas das mãos esse ciclo deve ser repetido por no mínimo 2 meses, devendo ser estendido para no mínimo 3 meses ao serem tratadas unhas dos dedos dos pés (GUPTA *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2004).

As unhas dos dedos das mãos são mais sensíveis à terapia, devido às suas taxas de crescimento mais rápidas, requerindo doses e duração de tratamento inferiores às empregadas para infecções das unhas dos dedos dos pés. De qualquer

forma, a doença requer tempo de tratamento prolongado, o que reflete em maiores custos (HAINER, 2003; GUPTA; COOPER, 2008).

Recentemente, as formulações tópicas de ciclopiroxolamina e amorolfina foram aprovadas para o uso como monoterapia no tratamento de onicomicoses leves ou moderadas, sem envolvimento da lúnula, onicólise, com menos de 50% da porção distal ungueal afetada e poucas unhas acometidas. A forma farmacêutica esmalte pode ter efetividade superior às demais apresentações tópicas, já que os veículos empregados formam um filme oclusivo sobre a unha, concentrando o fármaco no local, permitindo sua melhor difusão para as estruturas subjacentes e aumentando a hidratação da unha. Adicionalmente, terbinafina tópica pode ser útil como terapia adjuvante a antifúngicos sistêmicos em casos de infecções graves ou presença de paroníquia (GUPTA *et al.*, 2004; GUPTA; COOPER, 2008).

Uma vez que as taxas de cura clínica e micológica são menores que as desejadas, além de haver altas taxas de recorrência, defende-se a ideia de associar antifúngicos tópicos e orais no manejo de onicomicoses, o que pode melhorar as taxas de eficácia e custo-benefício. Adicionalmente, a combinação de terapias orais com distintos mecanismos de ação pode atuar de forma sinérgica acarretando um aumento da atividade antifúngica (GUPTA *et al.*, 2004; GUPTA; COOPER, 2008).

Onicomicoses causadas por espécies de *Candida* e outros fungos não dermatófitos, como *Scopulariopsis brevicaulis*, também devem ser tratadas com antifúngicos orais, podendo ser empregados esmaltes de ciclopiroxolamina e amorolfina no tratamento deste último. Porém, há alguns patógenos, como *Scytalidium dimidiatum* e *Onychocola canadensis*, que apresentam resposta insatisfatória aos agentes antifúngicos disponíveis (GUPTA *et al.*, 2004).

Lixar as unhas pode ser complementar à terapia com antifúngicos, particularmente em casos em que a unha torna-se engrossada, a fim de permitir efetiva liberação da droga para as áreas infectadas (GUPTA; COOPER, 2008)

Outra opção disponível no manejo de onicomicose é a remoção das unhas comprometidas por meio de compostos como uréia ou bifonazol, sendo preferível à sua extração por métodos cirúrgicos, os quais podem alterar permanentemente o padrão das unhas e causar dor ao paciente. A remoção das unhas infectadas elimina a maioria das invasões fúngicas e permite que a superfície subjacente seja tratada com antifúngicos tópicos convencionais (GUPTA; COOPER, 2008).

O paciente deve ser educado a cuidar bem de suas unhas, mantendo-as curtas e limpas, ajudando desta forma a prevenir reinfecções após um tratamento de sucesso. Similarmente às medidas preventivas recomendadas para tinea pedis, o paciente deve evitar andar descalço em áreas de uso comum, secar bem os pés após banho ou natação, bem como usar meias de material absorvente. Agentes antifúngicos tópicos também podem ser empregados como terapia profilática (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

2.1.5.6 Manejo da pitiríase versicolor

Quando a infecção se estabelece no couro cabeludo, o tratamento de pitiríase versicolor geralmente inicia-se com o uso de shampoos de sulfeto de selênio ou cetoconazol. Nas demais áreas do corpo, antifúngicos tópicos são efetivos, embora estejam associados a altas taxas de recorrência. Dessa forma, o uso de antifúngicos sistêmicos é recomendado quando a infecção é recorrente, atinge áreas extensas e quando o paciente não responde bem ou é intolerante à terapia tópica (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; DRAKE *et al.*, 1996; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; GUPTA *et al.*, 2004).

Além da redução dos sinais e sintomas clínicos, o tratamento visa minimizar o número de leveduras de *Malassezia* spp. colonizando a pele (GUPTA *et al.*, 2004).

Uma vez que a doença pode tornar-se crônica e muitas vezes recorrente, são recomendados tratamentos profiláticos, incluindo duas doses de 200 miligramas de itraconazol durante um dia por mês, sendo mantido por seis meses consecutivos (GUPTA *et al.*, 2004).

A alteração da pigmentação da pele não é resolvida tão rapidamente quanto a erradicação do agente causal. É importante aconselhar ao paciente que isto não indica falha terapêutica e que podem ser requeridas muitas semanas para a pele readquirir sua coloração normal (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

2.1.5.7 Manejo da candidíase cutânea

As candidíases cutâneas usualmente são tratadas com agentes antifúngicos tópicos pertencentes a qualquer grupo, especialmente derivados imidazólicos e nistatina (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001; MEIS; VERWEIJ, 2001).

Esteróides tópicos de ação leve, como formulações contendo hidrocortisona a 1%, podem ser adicionados à terapia a fim de diminuir o desconforto proporcionado pelas lesões, já que atuam reduzindo a resposta inflamatória (REZABEK; FRIEDMAN, 1992; ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

Entre pacientes imunocomprometidos, terapias sistêmicas incluindo itraconazol e fluconazol são preferidas, uma vez que os agentes tópicos estão associados a altas taxas de recorrência da infecção (MEIS; VERWEIJ, 2001; HUANG *et al.*, 2004).

A prevenção de candidíases cutâneas requer controle da umidade dos locais em que a infecção pode se estabelecer (ALY; FORNEY; BAYLES, 2001).

2.2 CONDOTA TERAPÊUTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Nos últimos anos o envolvimento do profissional farmacêutico no tratamento de transtornos menores tem aumentado como resultado direto da ampla disponibilidade de medicamentos isentos de prescrição comercializados em estabelecimentos farmacêuticos (WATSON *et al.*, 2002). Para bem desempenhar essa função, o farmacêutico deve adotar na sua tomada de decisão protocolos terapêuticos embasados nas melhores evidências científicas disponíveis, associado a sua experiência clínica, havendo uma integração entre pesquisa e prática em um processo sistemático e contínuo de auto-conhecimento (WANNMACHER; FUCHS, 2000).

As evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos, sendo as de maior credibilidade aquelas advindas de revisões sistemáticas e meta - análises que sintetizam resultados de ensaios clínicos randomizados, os quais devem apresentar mínima possibilidade de erros aleatórios, sendo submetidos a uma análise estatística adequada e cujas conclusões refletem os resultados obtidos, sem

haver extrapolação destes (WANNMACHER; FUCHS, 2000; GREEN, 2005). No nível 2 encontram-se evidências oriundas de no mínimo um ensaio clínico randomizado; no nível 3 evidências originadas de no mínimo um ensaio clínico não randomizado; no nível 4 aquelas evidências apresentadas por um estudo de coorte controlado; no nível 5 evidências estabelecidas por estudos descritivos, incluindo estudos de comparação, correlação e caso-controle; e, por fim, no nível 6 encontram-se evidências sugeridas por especialistas ou embasadas em experiências clínicas (COOK *et al.*, 1992; ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1998).



FIGURA 2 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS
 FONTE: COOK *et al.*, 1992; ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1998
 NOTA: ECR = Ensaio clínico randomizado.

A conduta terapêutica baseada em evidências é aceita como o padrão ouro do cuidado à saúde (WATSON *et al.*, 2002), visando otimizar benefícios e minimizar riscos e custos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e alcançando um tratamento mais correto e ético (LOPES, 2000; WANNMACHER; FUCHS, 2000).

Alguns fatores corroboram para a implantação desse novo modelo de prática clínica, como a presença de tratamentos heterogêneos destinados a uma mesma enfermidade, o crescente controle de custos, o interesse pela prestação de serviços de atenção à saúde de melhor qualidade, a própria exigência dos pacientes com

relação ao cuidado que recebem e o fato que a prática clínica sem estar associada a evidências externas pode tornar-se desatualizada (WANNMACHER; FUCHS, 2000).

Ao conduzir suas ações embasadas nas melhores evidências disponíveis, o profissional sanitário estará claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos (ATALLAH; CASTRO, 1998).

2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisões sistemáticas são ferramentas de investigação científica importantes no fornecimento de evidências para a tomada de decisões na prática clínica, contribuindo para uma forte interligação entre melhor evidência científica e ótimo cuidado à saúde dos pacientes (COOK; MULROW; HAYNES, 1997).

A revisão sistemática visa identificar resultados de estudos de alta qualidade metodológica que tratem de uma questão em particular, por meio de estratégia previamente definida, transparente e reprodutível, minimizando ao máximo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos (BERWANGER *et al.*, 2007).

A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes tanto na seleção dos artigos, os quais são classificados em vieses de publicação, idioma, citação e publicação múltipla, como aqueles detectados por meio da análise crítica de cada um deles (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000; SOUSA; RIBEIRO, 2009). Quando presentes, estes vieses levam a resultados incorretos, superestimando ou subestimando a medida do efeito avaliado (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Para a obtenção de uma revisão sistemática satisfatória, deve ser realizada a busca mais abrangente possível dos estudos, os quais serão incluídos após sua qualidade ser rigorosamente avaliada. Devem ser evitadas restrições de fontes de busca, idioma, autores ou tipo de publicação. Posteriormente deve ser analisada a possibilidade dos resultados dos estudos serem combinados estatisticamente, devendo, para tanto, não apresentarem alto grau de heterogeneidade (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

Além de ser empregada para responder questões relativas a intervenções terapêuticas, testes diagnósticos, fatores prognósticos e epidemiológicos, pode ser útil para explicar resultados controversos de estudos individuais que procuram responder a uma mesma questão, além de determinar terapêuticas que devem ser implantadas (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; ATALLAH; CASTRO, 1998).

O desenvolvimento de uma revisão sistemática deve seguir um protocolo detalhado, cujas etapas são definidas a seguir (ATALLAH; CASTRO, 1998; GREEN, 2005; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005):

1. Formulação da questão, em que deverão estar definidos o tipo de população, a condição de interesse ou problema, intervenções e desfechos a serem avaliados.
2. Formulação do projeto de pesquisa, o qual deverá ser rigorosamente seguido na realização das fases seguintes.
3. Busca e seleção crítica dos estudos a serem avaliados na íntegra. Os estudos deverão ser buscados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes. Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.
4. Avaliação crítica dos estudos selecionados quanto a sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados, definindo-se os passíveis de serem incluídos na revisão sistemática. Estudos que não atendam aos critérios de validade interna deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão.
5. Extração dos dados, sendo coletadas todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos.
6. Síntese descritiva e quantitativa (meta-análise), quando for possível a integração dos dados.
7. Apresentação e interpretação dos resultados da síntese. Deverá ser determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade clínica dos achados, os limites entre benefícios e riscos da utilização da intervenção de interesse, e, adicionalmente, poderão ser incluídas análises econômicas das intervenções, que poderão resultar em diretrizes clínicas.

Convém destacar que as evidências resultantes da revisão sistemática, quando utilizadas, devem ser apropriadamente adaptadas às circunstâncias locais e às condições reais dos pacientes assistidos, devendo ainda ser consideradas as suas preferências (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; ATALLAH; CASTRO, 1998).

2.4 META - ANÁLISE

A meta - análise consiste em uma análise estatística que combina resultados quantitativos de estudos primários relevantes previamente incluídos em uma revisão sistemática, aumentando o seu poder estatístico. Por meio da meta-análise, as evidências disponíveis sobre certo tema são sintetizadas, produzindo uma estimativa metanalítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos de uma intervenção terapêutica (SÁNCHEZ, 2002; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007).

O principal argumento para a realização de uma meta-análise é que a maioria dos estudos são pequenos para permitir uma conclusão confiável, fazendo com que o tamanho do erro seja grande e o poder do estudo seja baixo (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Além de possuir uma validade externa superior à apresentada pelos estudos individuais, uma vez que engloba diferentes grupos populacionais, o desenvolvimento de uma meta-análise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos quando comparada à execução de ensaios clínicos randomizados (MULROW, 1994; SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

Para que a meta-análise possa ser realizada, os dados dos estudos originais devem ser combináveis, sendo estes classificados como categóricos ou numéricos. Os dados categóricos, definidos como dicotômicos ou binários, poderão ser transformados em razão de chances (*odds ratio*), risco relativo, diferença de risco, número necessário para tratar (NNT) e taxa de incidência, quando a duração do estudo é importante. Dentre estas medidas de efeito do tratamento, *odds ratio* e risco relativo são as mais empregadas, provendo uma estimativa da eficácia relativa de uma intervenção, enquanto a diferença de risco descreve o benefício absoluto

obtido com a intervenção e o NNT informa o impacto clínico (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007).

Os dados numéricos, definidos como discretos ou contínuos, poderão ser sumarizados a partir da simples diferença entre as médias dos desfechos obtidas entre os grupos tratamento e controle, desde que estas variáveis estejam sendo mensuradas nas mesmas unidades de medida. Caso não estejam na mesma escala, a diferença entre as médias deverá ser padronizada, devendo no cálculo constar o quociente desta pelo desvio-padrão do grupo controle (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

O ato de combinar os estudos de forma estatística não garante a obtenção de resultado válido e confiável. Para tanto, é fundamental avaliar a heterogeneidade existente entre os estudos compilados, a qual pode ser de natureza metodológica e clínica, ocasionada por diferenças nos desenhos dos estudos, variações relacionadas à randomização e características clínicas dos pacientes incluídos, discrepâncias nas intervenções terapêuticas empregadas e desfechos avaliados; e de natureza estatística, originada por variância intra e entre-estudos. A variância intra-estudos pode provir do erro de amostragem aleatória na randomização dos participantes. A variância entre-estudos ocorre pelo fato de que cada estudo possui uma população diferente, além de condições e intervenções únicas (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Os testes mais comumente empregados para quantificar a significância estatística da heterogeneidade devida à variância entre-estudos são o Q de Cochran e o seu derivado, a estatística I-quadrado (I^2), a qual representa a porcentagem de variação na estimativa do efeito que é devida à heterogeneidade além do acaso, mensurando o nível de heterogeneidade entre os resultados dos estudos. O valor de I^2 varia de 0 a 100%, sendo que um valor de 0% indica a ausência de heterogeneidade, a qual aumenta à medida que os valores de I^2 tornam-se crescentes. Valores menores ou iguais a 25% indicam baixa heterogeneidade, entre 25 a 50% indicam que há heterogeneidade moderada, e quando acima de 50%, considera-se que a heterogeneidade entre os estudos é substancial (HIGGINS *et al.*, 2003; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Além de ser facilmente calculada e interpretada, a estatística do I^2 é bastante vantajosa, uma vez que pode ser calculada independentemente do número e tipo de estudos incluídos na meta-análise, tipo de desfechos, os quais podem incluir variáveis dicotômicas ou contínuas, e efeito de medida da intervenção eleito (HIGGINS *et al.*, 2003).

Ao serem combinados, os resultados de cada estudo recebem pesos, os quais são dependentes do seu grau de precisão, determinada pela extensão do intervalo de confiança, sendo conferido às faixas de intervalo mais estreitas, maior peso. Cabe destacar que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de eventos, menor é o intervalo de confiança, e, portanto, maior será o peso atribuído. Para integração dos dados existe a possibilidade de usar o modelo de efeitos fixos ou o modelo de efeitos randômicos. No modelo de efeitos fixos, assume-se que não há variância entre os estudos além daquela atribuída ao acaso, sendo o peso assumido por cada estudo correspondente apenas ao inverso da sua variância intrínseca, a qual está relacionada ao tamanho da amostra incluída e número de eventos ocorridos. Este modelo, amplamente empregado no passado devido à facilidade em ser calculado, pode introduzir grandes vieses se os dados não forem homogêneos (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

O modelo de efeitos randômicos ou aleatórios, mais frequentemente recomendado, pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, sendo o peso atribuído a cada estudo correspondente ao inverso da sua variância somado ao valor atribuído à heterogeneidade entre os estudos (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

A fim de se determinar se os resultados obtidos foram robustos sob diferentes hipóteses, testando-se o impacto das decisões tomadas durante todo o processo da revisão sistemática, devem ser realizadas análises de sensibilidade. Por meio delas é avaliada a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, além de determinarem se os resultados obtidos poderiam ser afetados por mudanças nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Uma das estratégias empregadas consiste em comparar os resultados obtidos utilizando-se o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos randômicos, uma vez que reportam níveis de significância estatística diferentes. Outra estratégia bastante útil consiste na retirada hipotética de cada estudo da meta-análise para verificar a sua influência no resultado final. Quando resultados definidos como estatisticamente significativos tornam-se não significativos após a retirada hipotética de algum estudo, perdem sua confiabilidade, devendo ser novamente explorados (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005). As possíveis causas das discrepâncias observadas entre os resultados dos estudos devem ser buscadas e interpretadas (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

Outro processo de análise de sensibilidade é conhecido como meta-análise cumulativa, em que os estudos são sequencialmente agrupados, sendo incluídos individualmente seguindo-se uma ordem definida, a qual pode ser estabelecida pela data em que o estudo foi conduzido ou publicado ou ainda de acordo com o tamanho amostral. Este método é útil para avaliar se a estimativa do efeito global mantém-se robusta ao longo do processo da meta-análise e para determinar o ponto em que a significância estatística é alcançada na medida em que os estudos são adicionados e os seus resultados acumulados (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

Há ainda o método computacional denominado meta-regressão, o qual verifica estatisticamente se há co-variáveis influenciando o resultado combinado do efeito do tratamento, podendo estes fatores estarem relacionados a características do estudo ou dos pacientes (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997).

O agrupamento dos estudos em subgrupos também é uma técnica permitida para a realização de análises de sensibilidade. Por meio deste método é detectada a heterogeneidade existente entre os resultados dos subgrupos avaliados ao invés da heterogeneidade existente entre cada um dos estudos, retratando a variabilidade nas estimativas de efeito obtidas nos diferentes subgrupos devida apenas a diferenças genuínas nestes subgrupos. Esta técnica pode apenas ser empregada quando os dados dos subgrupos são independentes, o que significa que um mesmo estudo não pode pertencer a mais de um subgrupo (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os resultados da meta-análise são comumente apresentados por meio de gráficos de floresta, em que cada estudo incluído é representado por um quadrado cuja área reflete o peso que lhe é atribuído. Os estudos são avaliados por meio de

uma medida de efeito acompanhada de seu intervalo de confiança (95%), representado por linhas horizontais. A análise dos limites inferior e superior desse intervalo permite determinar o benefício mínimo e máximo obtidos com o emprego de uma intervenção comparada a outra. O valor do *odds ratio* ou risco relativo reflete o efeito da relação apresentada entre as variáveis analisadas, sendo um valor igual a 1 indicativo de efeito nulo e sendo graficamente representado por uma linha vertical (EGGER; SMITH; PHILLIPS, 1997; ATALLAH; CASTRO, 1998; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

Quando o intervalo de confiança toca ou cruza a linha vertical, indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p < 0,05$), não sendo detectada diferença no efeito do tratamento entre os grupos intervenção e controle, podendo o acaso ter sido responsável pela diferença encontrada. O resultado final da meta-análise é indicado por um diamante e corresponde a uma média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo (ATALLAH; CASTRO, 1998; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

2.5 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (*MIXED TREATMENT COMPARISON* - MTC)

A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que comparam diretamente duas ou mais intervenções é considerada a evidência de mais alta qualidade disponível para a tomada de decisões clínicas. Porém, em muitas situações, revisões sistemáticas estão ausentes, são limitadas ou inconclusivas, justificando a necessidade da realização de comparações mistas entre os tratamentos de interesse, também conhecidas como *mixed treatment comparison* (MTC) (DONEGAN *et al.*, 2010).

Outro termo comumente empregado como sinônimo de MTC é MTM, que significa *mixed treatment meta-analysis*. Adicionalmente, autores têm se referido a MTC como *network* meta-análise, os quais são modelos estatísticos que possuem o mesmo objetivo, porém não são similares (WELLS, 2009; HIGGINS; GREEN, 2011).

A meta-análise de múltiplos tratamentos representa uma extensão das meta-análises convencionais, consistindo em uma técnica estatística que permite a

integração de comparações diretas e indiretas estabelecidas entre diferentes estratégias de tratamento, aumentando o poder estatístico da evidência ao obter uma definição melhor do risco ou benefício associados aos tratamentos comparados. Além de ser útil quando evidências diretas entre duas estratégias terapêuticas estão ausentes, pode ser empregada até mesmo quando os resultados das comparações diretas são conclusivos, uma vez que ao serem combinados com os resultados das estimativas indiretas obtém-se uma estimativa mais precisa e refinada para as intervenções diretamente comparadas (LUMLEY, 2002; PSATY *et al.*, 2003; ELLIOTT; MEYER, 2007; JANSEN *et al.*, 2008; WELLS, 2009).

Comparações indiretas podem ser feitas de forma narrativa, comparando-se os resultados de distintas revisões sistemáticas que avaliem diferentes intervenções para uma dada condição. Um método estatístico simples, porém inapropriado para a realização de comparações indiretas, é a comparação dos resultados de grupos pertencentes a diferentes ensaios clínicos como se fossem todos oriundos de um mesmo estudo controlado. Este método ignora os potenciais benefícios da randomização, a qual deve ser preservada, apresentando alto risco de viés. Importante destacar que comparações indiretas não são randomizadas, sendo essencialmente achados obtidos a partir de ensaios clínicos (SONG *et al.*, 2009; HIGGINS; GREEN, 2011).

Dentre os modelos estatísticos passíveis de serem empregados para a realização de comparações indiretas pode-se citar o modelo de Bucher e o de Lumley. O primeiro modelo é adequado para o desenvolvimento de comparações simples, envolvendo apenas três tratamentos (A, B e C). Neste caso, havendo evidências diretas entre A e B e B e C, pode-se estimar a relação entre A e C, utilizando B como comparador comum. A principal suposição do modelo proposto por Bucher é que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os ensaios incluídos na comparação indireta (WELLS, 2009).

A técnica desenvolvida por Lumley, conhecida por *network* meta-análise, um modelo frequentista, permite comparar dois tratamentos de interesse por meio de mais de um comparador comum. Também é útil na determinação da concordância entre os resultados obtidos quando diferentes comparações são realizadas seguindo-se diferentes caminhos, os quais constituem elementos da rede. Caso a comparação indireta entre dois tratamentos apresente o mesmo resultado, independentemente de qual comparador comum é utilizado, há uma grande

probabilidade de a comparação indireta representar a verdadeira relação entre as intervenções. Porém, se houver discrepâncias nos resultados, há incoerência na rede, a qual deverá ser mensurada (WELLS, 2009). O modelo de *network* meta-análise é restrito a situações em que cada ensaio clínico tem apenas dois grupos sendo comparados, sendo o modelo de múltiplos tratamentos mais flexível (LU; ADES, 2004).

Além de permitir a análise simultânea de múltiplas comparações pareadas, a realização de MTC, segundo o modelo bayesiano, permite que seja feito um ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, sendo calculada a probabilidade de cada intervenção ser a melhor em relação às demais, provendo informações muito úteis aos profissionais e gestores de saúde (LU; ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008; SUTTON *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2010).

A homogeneidade e a consistência das comparações efetuadas dentro da meta-análise de múltiplos tratamentos são fatores que devem ser avaliados. A homogeneidade se refere à similaridade existente entre as comparações diretas estabelecidas nos ensaios clínicos, a qual pode ser avaliada por meio da estatística do I^2 . Já a consistência refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. A avaliação destes fatores é primordial para assegurar que os resultados das comparações indiretas e mistas são válidos e foram interpretados corretamente (LUMLEY, 2002; ELLIOTT; MEYER, 2007; COOPER *et al.*, 2009; DONEGAN *et al.*, 2010).

A inconsistência encontrada entre estimativas diretas e indiretas pode ser resultante de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ensaios clínicos comparados diretamente e ainda pode ser devido ao próprio acaso (SONG *et al.*, 2009).

Alguns métodos foram propostos para a análise da inconsistência entre evidências diretas e indiretas; dentre estes, o método de *node-splitting* é bastante empregado por poder ser aplicado a redes de qualquer tamanho e nível de complexidade. Por meio deste método, a consistência entre comparações diretas e indiretas é avaliada para cada nó definido na rede (DIAS *et al.*, 2010).

3 MÉTODOS

O delineamento da pesquisa foi realizado baseando-se nas recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises. Estas se encontram compiladas na versão 5.1.0 do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (HIGGINS; GREEN, 2011).

3.1 PERGUNTA DA PESQUISA

Estruturando-se as perguntas a serem respondidas por meio do acrônimo PICO (população, intervenção, controle e desfechos - *outcomes*), tem-se como população avaliada pacientes com diagnóstico clínico de dermatomicose, confirmado micologicamente por meio da técnica de microscopia direta com KOH e/ou crescimento do fungo em cultura. Nos casos de pitiríase versicolor, o diagnóstico baseado na visualização das espécies fúngicas pela lâmpada de Wood foi considerado.

Todas as formas de dermatomicoses foram consideradas, sem restrição de agente causal, manifestação clínica, sexo, idade ou co-morbidades dos pacientes. A única forma de dermatomicose cujo manejo inclui terapia antifúngica tópica que não foi avaliada foi a onicomicose, por apresentar padrão de duração de tratamento distinto e ser uma doença que requer acompanhamento médico devido ao seu status crônico. A dermatite de fraldas também foi excluída pelo fato de nem sempre representar uma manifestação clínica de candidíase, podendo ser causada por outros agentes, além de espécies de *Candida*. Estudos que incluíram pacientes portadores de eritrasma associado à dermatomicoses, quando possível, tiveram os dados de eficácia e segurança relativos à doença bacteriana desconsiderados. Nos casos em que os resultados foram apresentados em conjunto, o estudo foi descartado.

A intervenção terapêutica consistiu em qualquer antifúngico de uso tópico disponível no comércio brasileiro, independentemente da sua forma farmacêutica, concentração, classe farmacológica, regime posológico utilizado e grupo de

comparação. O fármaco naftifina, representante alilamínico juntamente com a terbinafina, apesar de não comercializado no Brasil, também foi incluído nas buscas. Isso porque a superioridade desta classe em relação às demais é controversa, com estudos demonstrando a sua expressiva superioridade, e outros não apresentando diferença significativa entre as classes, sendo necessária a realização de meta-análise que interpole estes estudos. O objetivo de serem publicados artigos internacionalmente também justifica a inclusão da naftifina no estudo.

Foram avaliadas apenas as formulações contendo o antifúngico como único princípio ativo, sendo desconsiderado qualquer tipo de associação entre antifúngicos e outras classes terapêuticas. Adicionalmente, foi desconsiderado o emprego da intervenção com finalidade profilática, sendo apenas focado o seu uso terapêutico.

Na Tabela 1 são descritas as classes de antifúngicos avaliadas, e seus respectivos fármacos representantes.

TABELA 1 - CLASSES DE ANTIFÚNGICOS E SEUS RESPECTIVOS FÁRMACOS

Azólicos	Bifonazol; cetoconazol; clotrimazol; econazol; fenticonazol; flutrimazol; isoconazol; miconazol; oxiconazol; sertaconazol; tioconazol
Alilaminas	Naftifina; terbinafina
Outros (não azólicos e não alilamínicos)	Amorolfina; butenafina; ciclopiroxolamina

FONTE: O autor (2011)

O controle foi representado por placebo, o qual correspondeu ao veículo empregado nas formulações, isento do princípio ativo, ou outro antifúngico tópico. Como desfechos foram avaliados a eficácia e segurança dos medicamentos em estudo.

Assim, a revisão sistemática aqui proposta teve por objetivo responder às seguintes perguntas: Há diferença na eficácia e segurança entre os antifúngicos e placebo no tratamento tópico das dermatomicoses? Há diferença na eficácia e segurança entre antifúngicos de classes farmacológicas distintas (alilaminas, azólicos, outras) disponíveis para o tratamento tópico das dermatomicoses? Há diferença na eficácia e segurança entre cada um dos antifúngicos tópicos empregados no tratamento das dermatomicoses?

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Visando reunir evidências sobre a eficácia e segurança dos medicamentos, foi realizada uma busca estruturada em cinco bases de referência: COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS, MEDLINE, LILACS, EMBASE e IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*).

Foram utilizados como descritores o nome do fármaco antifúngico de interesse, na língua apropriada, limitando a busca a ensaios clínicos randomizados controlados (Tabela 2). As estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados encontram-se no Apêndice 1.

TABELA 2 – DESCRITORES UTILIZADOS NAS BUSCAS NAS BASES DE DADOS

Descritores		Limitações
Amorolfina	Flutrimazol	
Bifonazol	Isoconazol	
Butenafina	Miconazol	<i>Ensaio clínico controlado randomizado</i>
Cetoconazol	Naftifina	<i>ECR</i>
Ciclopirox	Oxiconazol	<i>Randomized clinical Trial</i>
Clotrimazol	Sertaconazol	
Econazol	Terbinafina	
Fenticonazol	Tioconazol	

FONTE: O autor (2011)

3.3 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Empregando-se os descritores citados anteriormente, dois revisores independentes realizaram a busca pelos estudos.

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, publicados até julho de 2010, em inglês, português ou espanhol, que comparassem a utilização de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses entre si ou com placebo, respondendo dessa forma as perguntas elaboradas.

A primeira avaliação dos estudos encontrados foi baseada em seus títulos e resumos, sendo seguida da leitura integral daqueles considerados potencialmente relevantes, a fim de serem analisados quanto ao seu possível enquadramento nos critérios de inclusão definidos, sendo então inseridos na base de dados da meta-análise.

Foram excluídos artigos cuja análise do título, resumo ou texto na íntegra permitiu concluir tratar-se de revisões, editoriais, estudos pré-clínicos ou de fase I ou II, ensaios clínicos não randomizados, estudos antes - depois com grupo único, cross-over, estudos de coorte, casos-controle, estudos transversais, relatos de casos, resumos de congresso, entre outros que não atendam aos critérios de inclusão.

Qualquer discrepância na seleção dos estudos entre os revisores foi resolvida por meio de consenso e quando necessário com a presença de mais um avaliador externo.

3.4 AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os estudos selecionados foram avaliados por revisores independentes quanto à sua qualidade metodológica e existência de risco de viés em seus resultados. Os critérios utilizados para a formulação das respostas em ambas as avaliações foram baseados nas recomendações do Handbook da Colaboração Cochrane, versão 5.1 (HIGGINS; GREEN, 2011).

No caso de alguma divergência nesta etapa, novamente os resultados discordantes foram resolvidos por consenso entre os revisores, e quando necessário, juntamente com mais um avaliador externo.

3.4.1 Avaliação da Qualidade Metodológica

A qualidade atribuída a um ensaio clínico remete ao grau de confiança no qual o desenho, a condução, a análise e o relato do estudo limitam ao máximo a ocorrência de viés. Para avaliação da qualidade metodológica foi utilizada a escala validada de Jadad (JADAD *et al.*, 1996), constituída de cinco perguntas, que foram respondidas baseando-se em cada estudo:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivaleu a um ponto e cada resposta “não” equivaleu a zero. Um ponto adicional foi dado para cada resposta positiva às perguntas 2 e 4, sendo reduzido um ponto para cada resposta negativa a estas perguntas. Nos casos em que o estudo não apresentou respostas para as questões 2 e 4, o valor atribuído foi 0. Somente os estudos de média e alta qualidade (≥ 3 pontos) foram incluídos na meta-análise.

3.4.2 Avaliação de Risco de Viés

Para avaliação da existência de risco de viés, que determina o quanto os resultados do estudo são confiáveis, foi adotada a ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane, que analisa o estudo em 6 domínios, sendo considerados os seguintes vieses: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Dentro do domínio viés de seleção, a geração da sequência de randomização e o sigilo desta alocação foram julgados. Para avaliação do nível de viés de performance e detecção, foi julgado o cegamento dos participantes do estudo, assim como dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos. Com relação ao viés de atrito, foi analisado se os desfechos foram avaliados na sua totalidade, sendo descritas as perdas e desistências; e no viés de publicação foi analisada a possibilidade dos dados reportados terem sido selecionados pelo autor (HIGGINS; GREEN, 2011).

Estudos que apresentaram alto risco de viés em algum dos domínios analisados não foram excluídos das meta-análises, sendo feita tal avaliação apenas para fins de diagnóstico da qualidade das evidências geradas com a revisão sistemática.

3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos “aprovados” nas etapas anteriores tiveram seus dados relativos à eficácia e segurança dos tratamentos em questão coletados em tabelas pré-elaboradas, sendo coletadas todas as variáveis de interesse, como características da população do estudo, intervenções e resultados obtidos.

Para cada ensaio clínico foi calculada a taxa de cura do tratamento, reportada conforme critérios clínicos ou laboratoriais definidos nos estudos. A cura micológica, definida pela obtenção de resultado negativo tanto para microscopia quanto para cultura fúngica após a realização do tratamento foi priorizada, uma vez que se apresenta mais objetiva e confirmatória que a cura clínica. Quando os resultados micológicos de microscopia e cultura foram reportados separadamente, optou-se pelo resultado de cultura, por ser um teste diagnóstico mais sensível e específico para os patógenos fúngicos. Nos casos em que não foi relatado resultado de cura micológica, foi considerada a taxa de cura global, a qual engloba cura micológica e clínica, e, na ausência deste resultado, foi empregada a taxa de tratamento efetivo, definida por cura micológica associada à melhora clínica relevante. A taxa de cura clínica, por ser de natureza subjetiva, não foi considerada, sendo excluídos os ensaios que reportaram apenas este resultado.

A eficácia dos medicamentos foi avaliada por meio de dois desfechos: cura micológica ao final do tratamento, a qual incluiu resultados de cura obtidos ao término do tratamento, ou em até 7 dias após a sua finalização; e cura sustentada, a qual incluiu resultados de cura obtidos após o período de tratamento, com um intervalo mínimo de 14 dias sem administração dos medicamentos de estudo. Nos casos em que foi descrito mais de um resultado de cura sustentada, foi priorizado aquele em que o período de monitoramento foi maior.

Para avaliação da segurança dos medicamentos foram considerados os eventos adversos relacionados ao tratamento, como por exemplo, prurido, ardência, sensação de queimação, irritação, eczema, entre outros (KORTING *et al.*, 2007).

Foram registrados também os abandonos ou suspensão do tratamento relacionados à ocorrência de eventos adversos graves.

Foram considerados apenas os resultados expressos na forma numérica ou em porcentagem, sendo descartados aqueles apresentados na forma de gráficos por impedirem uma extração ideal dos dados, promovendo a ocorrência de vieses.

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a realização das meta-análises, os dados previamente coletados pelos revisores foram transferidos para o software Review Manager 5[®] v.5.1.0 disponibilizado gratuitamente pela Colaboração Cochrane.

Para a variável dicotômica eficácia, foi utilizado o *odds ratio* como medida do efeito da intervenção, avaliando-se a razão de chances de se alcançar a cura. Pressupondo-se a vigência de heterogeneidade entre os estudos selecionados, uma vez que inúmeras variáveis foram consideradas, como diferentes fármacos empregados no tratamento de diferentes dermatomicoses, apresentados em distintas formas farmacêuticas, com períodos de tratamento também diferenciados, foi empregado o modelo de efeitos randômicos, o qual distribui o peso atribuído aos estudos de forma mais uniforme. O método randômico optado foi o inverso da variância e intervalo de confiança de 95% (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para os desfechos segurança e tolerabilidade, variáveis também dicotômicas, foi empregado o método estatístico de Peto, o qual é indicado quando o número de eventos observados é pequeno ou nulo e similar em ambos os grupos experimental e controle, o que espera-se encontrar ao avaliar eventos adversos associados à terapia tópica com antifúngicos e interrupções do tratamento devido a este motivo. Como o método de Peto considera apenas o modelo de efeitos fixos, em que apenas é considerada a variabilidade intra-estudo, e a medida de efeito *odds ratio*, esta foi a metodologia estatística aplicada (HIGGINS; GREEN, 2011).

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada por meio da estatística do I^2 , mais comumente empregada por ser facilmente interpretada. Os valores de I^2 podem variar de 0 a 100%, sendo que a heterogeneidade é considerada baixa quando I^2 é menor ou igual a 25%. Para valores de I^2 situados entre 25 e 50%, diz-se que há moderada heterogeneidade entre os estudos, e para um valor maior do que 50% a heterogeneidade é considerada alta (HIGGINS *et al.*, 2003;

BERWANGER *et al.*, 2007). Nesse estudo, os resultados foram considerados heterogêneos quando I^2 foi maior que 50%.

A fim de avaliar a robustez dos resultados obtidos, foram realizadas distintas análises de sensibilidade da seguinte maneira (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; HIGGINS; GREEN, 2011).

1. Os dados também foram integrados utilizando-se outros métodos estatísticos, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel – Haenszel, observando-se a ocorrência de disparidade nos resultados encontrados;
2. Realização de meta-análise cumulativa, sendo os estudos adicionados de forma sequencial, avaliando-se seu impacto na medida de efeito combinado;
3. Realização do inverso da meta-análise cumulativa, retirando-se de forma hipotética cada estudo, a fim de verificar a sua influência no resultado final da meta-análise;
4. Agrupamento dos resultados em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada, forma farmacêutica e regime terapêutico adotado.

Quando a retirada hipotética de um único estudo acarretou em diminuição do valor de I^2 para abaixo de 50%, estabeleceu-se que este foi o responsável pela alta heterogeneidade encontrada. As características metodológicas, clínicas e estatísticas deste estudo foram exploradas, a fim de verificar a presença de diferenças substanciais com os demais (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Devido à ausência de muitos ensaios clínicos comparando diretamente os fármacos de interesse, foram realizadas comparações indiretas entre estes pares de tratamentos quando identificados comparadores em comum, em uma análise denominada meta-análise de múltiplos tratamentos (*mixed treatment comparison - MTC*). Na presença de comparações diretas e indiretas, estas foram interpoladas gerando um resultado misto. Para a execução destas análises, foi empregado o software Addis, versão 1.6.2., o qual avaliou as estratégias terapêuticas por meio de um modelo de efeitos randômicos *bayesiano*. Segundo a metodologia *bayesiana*, o intervalo associado à medida de efeito encontrada (OR) deve ser interpretado de maneira distinta de intervalo de confiança (IC), sendo denominado intervalo de credibilidade (ICr). Um ICr de 95% significa que há uma probabilidade de 95% de que o valor de OR esteja dentro do intervalo encontrado. Já o IC de 95%, uma medida frequentista, indica que se o mesmo experimento for repetido 100 vezes, em 95 delas será obtido um intervalo que contém o valor de OR (BERGER *et al.*, 2009).

Também foi realizado um ranqueamento dos fármacos, sendo avaliada a probabilidade de cada um deles ocupar cada uma das posições para ambos os desfechos de eficácia considerados.

A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados de cada “*closed loop*”. Uma vez detectada inconsistência em algum “*closed loop*”, análises de sensibilidade foram realizadas a fim de localizar as possíveis fontes de discrepância (DIAS *et al.*, 2010).

4 RESULTADOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Empregando-se as estratégias de busca definidas para cada uma das cinco bases de dados, com dois revisores independentes realizando a busca pelos estudos, foram encontrados 4443 artigos.

A primeira avaliação dos estudos consistiu na análise de seus títulos e resumos, sendo selecionados aqueles considerados relevantes para serem posteriormente analisados na íntegra.

A Figura 3 apresenta o organograma descrevendo o processo de seleção dos estudos, sendo as características dos estudos excluídos expressas no Apêndice 2.

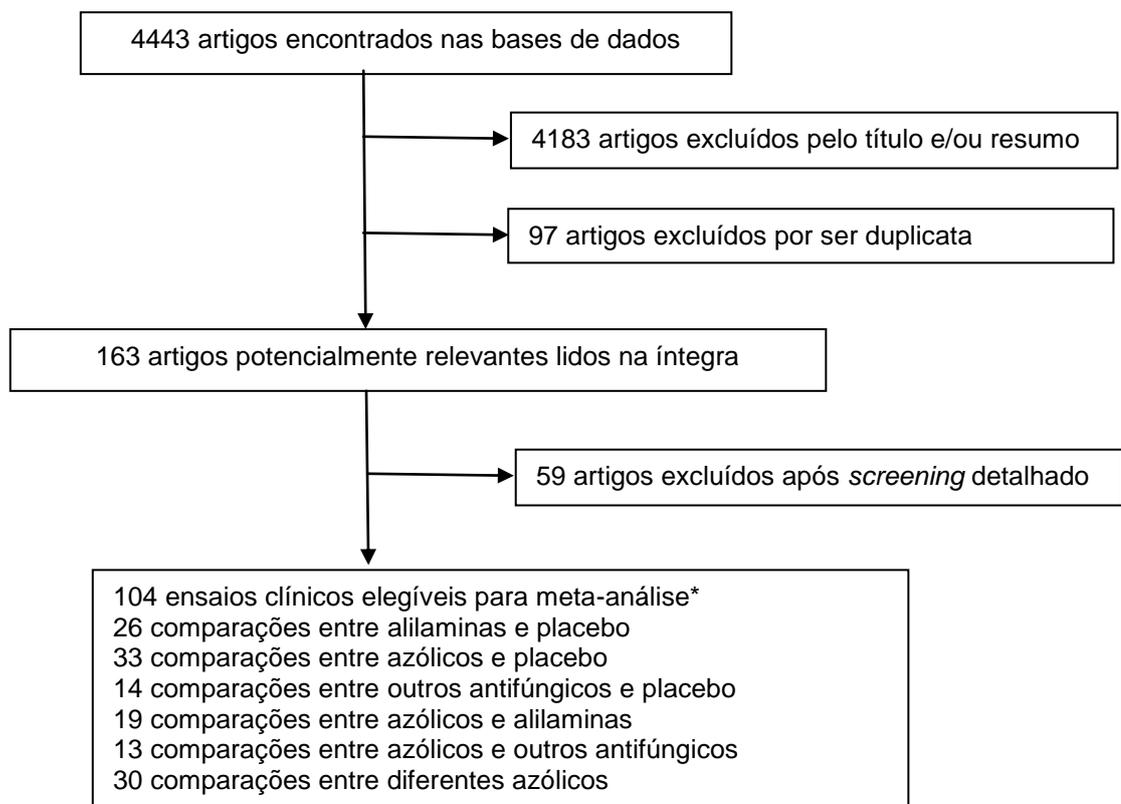


FIGURA 3 – ORGANOGrama DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

FONTE: O autor (2011)

NOTA: *104 ensaios clínicos corresponderam a 135 comparações, pois foram incluídos estudos que avaliaram mais de uma comparação.

4.1.1 Análise de Publicações

Em 1974 foram publicados os dois primeiros estudos de qualidade, segundo critérios propostos por Jadad *et al.*, 1996 (JADAD *et al.*, 1996), comparando um antifúngico tópico com placebo no tratamento de dermatomicoses. Nestes estudos, os fármacos avaliados foram o miconazol e o clotrimazol, pertencentes à classe pioneira dos azólicos. No intervalo de 2 anos, em 1976, foi publicado o primeiro estudo comparando dois fármacos, novamente os azólicos miconazol e clotrimazol, no tratamento de dermatofitoses, pitíriase versicolor e candidíase cutânea.

A partir da década de 70, foi frequente a publicação de estudos relacionados ao tratamento de dermatomicoses com antifúngicos tópicos, sendo o ápice de publicação observado na década de 90. No primeiro semestre de 2010, que correspondeu ao período máximo de busca, não foram encontrados estudos.

Ao serem traçadas linhas de tendência no gráfico de publicações (Gráfico 1), observa-se que, com o passar dos anos, decresceu o número de ensaios clínicos publicados comparando antifúngicos com placebo, à medida que aumentou o quantitativo de estudos que compararam diferentes fármacos entre si. Essa tendência pode ser justificada pela evidência consistente apresentada em diversos estudos da superioridade dos antifúngicos frente a placebo, independentemente da dermatomicose avaliada. Adicionalmente, dada a existência de antifúngicos tópicos comprovadamente eficazes, estudos controlados por placebo são considerados anti-éticos segundo normas que regem a pesquisa biomédica em alguns países.

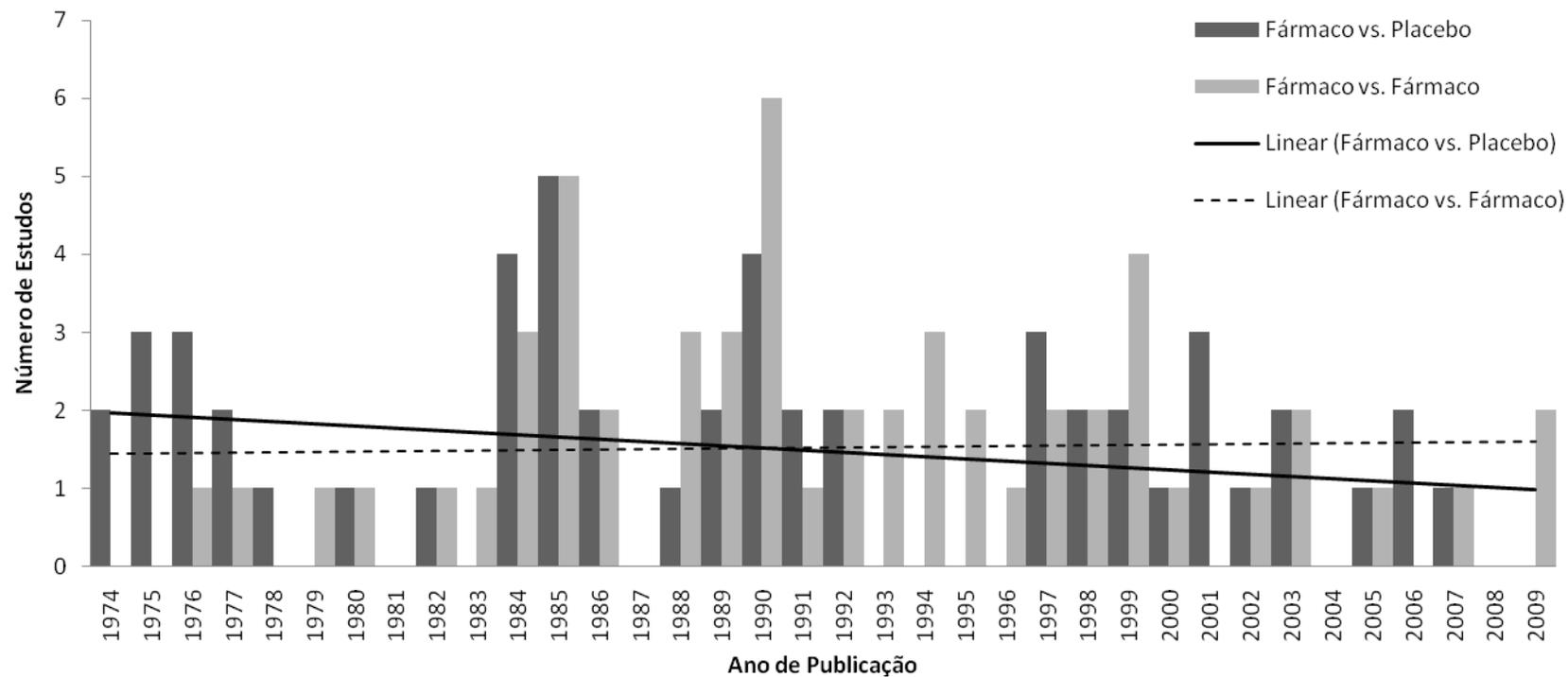


GRÁFICO 1 – GRÁFICO DE PUBLICAÇÕES
 FONTE: O autor (2011)

4.1.2 Descrição dos Estudos Incluídos

Após avaliação na íntegra, foram incluídos 104 estudos comparando fármacos antifúngicos de interesse entre si ou com placebo, sendo 100 incluídos nas análises de eficácia e 88 nas análises de segurança e tolerabilidade. Dos 104 estudos foram extraídos dados de 135 comparações e de um universo de 15.795 pacientes recrutados. Com relação às características basais destes pacientes, a média ponderada de idade foi de 38,4 anos, sendo 66% do sexo masculino. Apenas foram incluídos estudos com qualidade média a alta segundo a metodologia de Jadad, sendo encontrado um escore médio de 3,6.

O quantitativo de estudos encontrados para cada fármaco avaliado é representado na Tabela 3, com suas respectivas referências, as quais encontram-se descritas no Apêndice 3. Adicionalmente, nas tabelas dos Apêndices 4, 5 e 6 são relatadas as características de cada estudo incluído nas meta-análises.

TABELA 3 - NÚMERO DE ESTUDOS ENCONTRADOS RELATIVOS A CADA FÁRMACO

Fármaco	Número de Estudos	Fármaco	Número de Estudos
Amorolfina	02 ^(a)	Flutrimazol	06 ^(l)
Bifonazol	15 ^(b)	Isoconazol	02 ^(j)
Butenafina	08 ^(c)	Miconazol	20 ^(k)
Cetoconazol	04 ^(d)	Naftifina	10 ^(l)
Ciclopiroxolamina	10 ^(e)	Oxiconazol	03 ^(m)
Clotrimazol	27 ^(f)	Sertaconazol	06 ⁽ⁿ⁾
Econazol	08 ^(g)	Terbinafina	28 ^(o)
Fenticonazol	07 ^(h)	Tioconazol	04 ^(p)

FONTE: O autor (2011)

NOTA: (a) = 1-2; (b) = 1-15; (c) = 16-23; (d) = 24-27; (e) = 28-37; (f) = 10;18;19;21;27;30-33;35;37-53; (g) = 41;44;46;54-58; (h) = 4;9;28;56;59-61; (i) = 3;7;12;24;39;62; (j) = 8;63; (k) = 40;47;57;59;64-79; (l) = 45;48;52;55;60;61;80-83; (m) = 65;80;84; (n) = 64;73;74;78;85;86; (o) = 5;6;13;15;22;38;42;49;50;75;80;87-103; (p) = 63;66;70;104.

Foi construída uma rede denominada *network* (Figura 4), para visualização das comparações diretas existentes entre os diferentes fármacos entre si e com placebo. Nesta rede estão representadas todas as relações existentes para ambos os desfechos de eficácia (cura micológica ao final do tratamento e cura sustentada).

A espessura do tracejado que une dois elementos é proporcional ao número de comparações existentes entre eles.

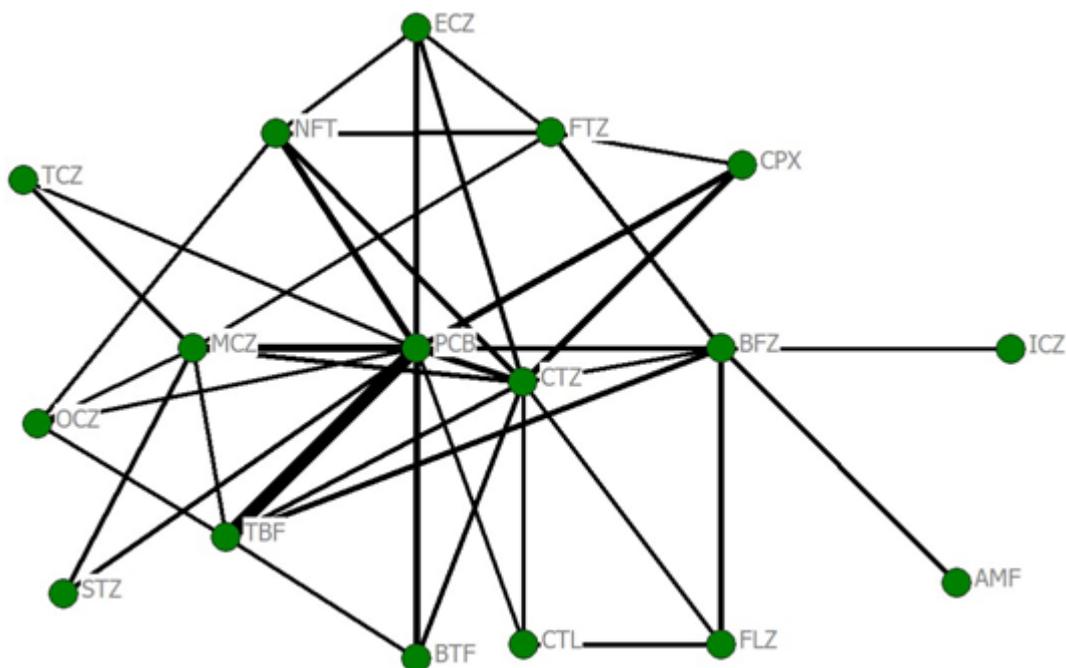


FIGURA 4 – NETWORK DAS COMPARAÇÕES ELEGÍVEIS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA
 FONTE: O autor (2011)

NOTAS: **PCB** – Placebo; **AMF** – Amorolfina; **BFZ** – Bifonazol; **BTF** – Butenafina; **CTL** – Cetoconazol; **CPX** – Ciclopiroxolamina; **CTZ** – Clotrimazol; **ECZ** – Econazol; **FTZ** – Fenticonazol; **FLZ** – Flutrimazol; **ICZ** – Isoconazol; **MCZ** – Miconazol; **NFT** – Naftifina; **OCZ** – Oxiconazol; **STZ** – Sertaconazol; **TBF** – Terbinafina; **TCZ** – Tioconazol.

Por meio da rede, pode-se evidenciar que não há estudos de qualidade publicados comparando os fármacos amorolfina, fenticonazol, flutrimazol e isoconazol com placebo. Adicionalmente, cabe destacar que para os fármacos amorolfina e isoconazol somente foram encontrados estudos comparando-os a bifonazol. A ausência de várias comparações *head to head* é nitidamente apresentada na *network*, sendo encontradas apenas 55 comparações dentre as 120 possíveis.

4.1.3 Avaliação de Risco de Viés nos Estudos Incluídos

Para cada estudo incluído nas meta-análises, foi avaliada a possibilidade de existência de risco de viés baixo, moderado ou alto em seus resultados. O gráfico obtido está representado na Figura 5:

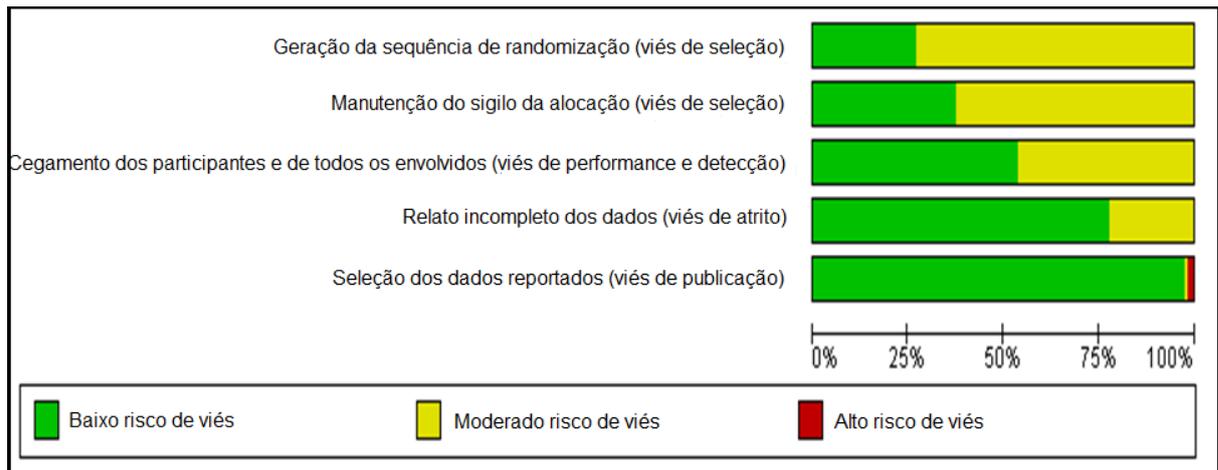


FIGURA 5 - AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS SELECIONADOS (n=104)

FONTE: O autor (2011)

Pelo exposto, observa-se que a ocorrência de risco de viés não claro, ou moderado, se deu principalmente para o viés de seleção, em que foram avaliadas a geração da sequência de randomização e o sigilo da alocação até o final do estudo. Isso ocorreu porque a maioria dos estudos incluídos apenas citou que os pacientes foram randomizados, não explicando o processo de randomização, nem como foi efetuada a manutenção do sigilo da alocação. Apesar destes estudos não justificarem o método pelo qual os pacientes foram randomizados, na maioria dos casos, as características basais dos pacientes alocados em cada grupo foram homogêneas, sugerindo que a atribuição de risco de viés moderado para este domínio não afetou a confiança dos resultados encontrados.

Um pouco mais da metade dos estudos incluídos explicaram o método empregado para cegamento de todos os envolvidos no ensaio, sendo classificados como de risco baixo para este domínio. A outra metade apenas citou que o estudo adotou o modelo duplo-cego, sendo classificados como de risco moderado. Porém, como a forma primária adotada para mensuração da eficácia foi cura micológica,

que representa a não visualização de espécies fúngicas em solução de KOH e ausência de crescimento em cultura, subentende-se que os resultados não foram influenciados pela falta de cegamento dos participantes. Devido a isto, o desfecho de cura clínica não foi considerado, uma vez que sua avaliação é subjetiva, podendo ser influenciada pelo não cegamento dos envolvidos.

Poucos estudos não justificaram os motivos das perdas e desistências ocorridas, e apenas dois deles Hollmen e Singal (HOLLMEN *et al.*, 2002; SINGAL *et al.*, 2005), apresentaram alto risco de viés de publicação, por reportarem de forma incompleta os dados de eventos adversos observados, impedindo a sua inclusão nas meta-análises de segurança. Para os demais estudos, não foi encontrada evidência de viés de seleção dos resultados.

4.2 META- ANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS

4.2.1 Azólicos versus Placebo

4.2.1.1 Eficácia

4.2.1.1.1 Cura micológica ao final do tratamento

A fim de quantificar a eficácia dos fármacos azólicos frente a placebo, os resultados de estudos com comparadores em comum foram agrupados em meta-análises, sendo encontrados 26 estudos. Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi possível a realização de meta-análises para os fármacos cetoconazol, oxiconazol e tioconazol, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada fármaco comparado a placebo. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído. Adicionalmente, não foram encontrados estudos comparando os azólicos fenticonazol, flutrimazol e isoconazol com placebo.

Na Tabela 4 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam azólicos com placebo.

TABELA 4 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

Antifúngico Azólico	N de Estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Bifonazol	3	251	74	30	6,95 (3,84 – 12,58)	<0,00001*	0
Cetoconazol ^a	1	101	84	22	19,06 (6,95 – 52,25)	<0,00001*	N.A. ^b
Clotrimazol	7	1139	82	40	10,09 (4,19 – 24,30)	<0,00001*	75
Econazol	3	237	78	46	4,83 (1,67 – 13,99)	0,004*	60
Miconazol	8	551	87	27	24,61 (8,12 – 74,57)	<0,0001*	79
Oxiconazol ^a	1	156	65	33	3,69 (1,78 – 7,68)	0,0005*	N.A. ^b
Sertaconazol	2	510	73	43	3,79 (2,60 – 5,53)	<0,00001*	0
Tioconazol ^a	1	41	85	29	14,17 (3,01 – 66,75)	0,0008*	N.A. ^b
Azólicos	26	2980	80	37	10,25 (6,88 - 15,27)	<0,00001*	71

FONTE: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído referente ao fármaco comparado a placebo

^b N.A. indica que o valor de I^2 não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

* $p < 0,05$ = valor estatisticamente significativo.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, todos os fármacos azólicos apresentaram-se superiores ao placebo, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa, o que pode ser evidenciado no Gráfico 2. Em termos clínicos, o miconazol foi o fármaco que demonstrou maior valor de OR (24,61(95% IC 8,12 a 74,57)), sendo também o azólico que mais vezes foi comparado a placebo nos ensaios clínicos.

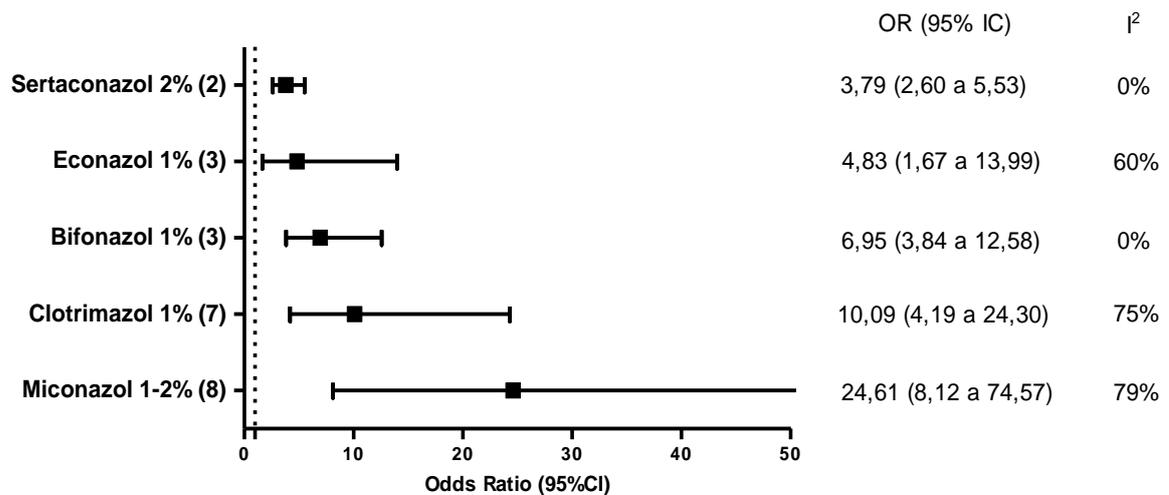


GRÁFICO 2 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2%, com período de tratamento variando de 2 a 6 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação. Note que o intervalo de confiança obtido com o agrupamento dos estudos comparando miconazol com placebo ultrapassou a escala do gráfico.

Pelo resultado obtido com a síntese dos 26 estudos incluídos, observa-se que o emprego de azólicos no tratamento de dermatomicoses promove 10,25 vezes mais chance de alcançar cura micológica em relação ao emprego de placebo, variando de 6,88 a 15,27. O número amostral de 2980 pessoas avaliadas corrobora para uma maior confiança no resultado encontrado.

Os estudos inseridos nas meta-análises cujos fármacos avaliados incluíram bifonazol e sertaconazol, apresentaram-se não heterogêneos, uma vez que o valor de I² resultou em 0%. Para os demais fármacos considerados, bem como para a síntese de eficácia da classe avaliada, a heterogeneidade entre os estudos selecionados apresentou-se alta (I² > 50%).

Foram realizadas análises de sensibilidade para a detecção das possíveis fontes de heterogeneidade dentro da meta-análise, sendo primeiramente substituídos os modelos e métodos estatísticos empregados, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel-Haenszel, e observada a ocorrência de variação substancial no valor de I². Posteriormente, avaliou-se o impacto da retirada hipotética de cada estudo sobre o resultado global da meta-análise, sendo também

efetuado o agrupamento dos estudos em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada, forma farmacêutica ou regime terapêutico adotado.

As características metodológicas, clínicas e estatísticas dos estudos identificados como responsáveis pela alta heterogeneidade foram exploradas e encontram-se explanadas na Tabela 5.

TABELA 5 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50% (CONTINUA)

Antifúngico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Clotrimazol	Fredriksson, 1974	10,09 (4,19 – 24,30)	75	5,34 (3,96 – 7,21)	0	No estudo de Fredriksson, 1974 ⁴³ , o grupo tratado com clotrimazol atingiu 100% de cura micológica em contradição a 0% de cura encontrada no grupo tratado com placebo. Como fatores predisponentes para esta ausência de cura com placebo pode-se citar a duração média da doença relatada pelos pacientes de 23 meses, um período bastante extenso, o que pode dificultar a sua cura e a inclusão de pacientes com paroníquia crônica, uma forma clínica de candidíase que afeta a região periungueal, sendo de difícil manejo.
	Spiekermann, 1976b					
Econazol	Vicik, 1984	4,83 (1,67 – 13,99)	60	8,49 (3,52 – 20,45)	0	A diferença metodológica primordial encontrada no estudo de Vicik, 1984 ⁵⁸ , reside na forma adotada para mensurar a eficácia. Enquanto os outros estudos expressaram seus resultados na forma de cura global, em que a cura micológica é associada à cura clínica, Vicik, 1984 ⁵⁸ , relatou seus resultados de cura na forma de cura micológica, com base apenas nos resultados de microscopia com KOH, por tratar-se de pitiríase versicolor, doença em que comumente não é realizada cultura micológica. Esta diferença na expressão dos resultados pode ter contribuído para a maior taxa de cura observada com o uso do placebo (63%), resultado bastante distante dos demais estudos (17% e 30%), o que pode ter refletido na heterogeneidade observada.

TABELA 5 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50% (CONCLUSÃO)

Antifúngico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Miconazol	Duncan, 1975	24,61 (8,12 – 74,57)	79	20,56 (8,30 – 50,94)	47	A diferença metodológica encontrada no estudo de Duncan, 1975 ⁶⁸ , reside na forma adotada para mensurar a eficácia, sendo considerado apenas o resultado de microscopia com KOH. Esta diferença na expressão dos resultados pode ter contribuído para a maior taxa de cura observada com o uso do placebo, resultado bastante distante dos demais estudos, o que pode ter refletido na heterogeneidade observada.
	Ortiz, 1978 (a e b)					O resultado discrepante encontrado no estudo de Ortiz, 1978 ⁷⁷ , segundo o próprio autor, pode ser justificado pelo clima tropical quente e úmido em que o estudo foi realizado, propiciando maior resistência ao tratamento e rápida recrudescência das infecções, impedindo a obtenção de uma melhor taxa de cura com o emprego do placebo.
Azólicos	Na meta-análise comparando qualquer fármaco azólico com placebo, como não houve redução significativa da heterogeneidade com a substituição dos parâmetros estatísticos, bem como com a retirada hipotética dos estudos e meta-análise cumulativa, optou-se pela análise em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada. Agrupando-se os estudos que avaliaram candidíase cutânea o valor de I^2 tornou-se moderado (35%); decrescendo para 23% ao serem agrupados apenas estudos que avaliaram pitiríase versicolor. Em contrapartida, ao agrupar-se estudos que avaliaram dermatofitoses, e, de forma mais específica, tinea pedis, a heterogeneidade manteve-se alta (71%). Neste subgrupo, com a retirada hipotética do estudo de Ortiz, 1978a ⁷⁷ , o valor de I^2 tornou-se moderado, podendo ser justificado o resultado discrepante encontrado pelo clima tropical em que o estudo foi realizado, predispondo a uma maior resistência ao tratamento e assim impedindo a obtenção de uma melhor taxa de cura com o emprego do placebo. Com a formação de subgrupos, o valor de OR permaneceu estatisticamente significativo favorecendo o tratamento com os azólicos.					

FONTE: O autor (2011)

NOTA: As referências dos estudos são descritas no Apêndice 3.

Pelo exposto na tabela, observa-se que as análises de sensibilidade baseadas na retirada hipotética dos dados coletados de alguns estudos considerados causadores da alta heterogeneidade encontrada, apresentaram uma estimativa global de efeito próxima à encontrada previamente à retirada, mantendo todos os resultados estatisticamente significativos favorecendo os grupos tratados com a intervenção.

4.2.1.1.2 Cura sustentada

Para o desfecho cura sustentada, foram selecionados 13 estudos comparando azólicos com placebo. Não foram realizadas meta-análises condizentes ao cetoconazol, oxiconazol e sertaconazol, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada fármaco comparado a placebo. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído. Adicionalmente, não foram encontrados estudos comparando os azólicos fenticonazol, flutrimazol, isoconazol e tioconazol com placebo.

Na Tabela 6 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de *p* indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam azólicos com placebo.

TABELA 6 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

Antifúngico Azólico	N de estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
Bifonazol	2	55	68	17	12,81 (2,89 – 56,72)	0,0008*	0
Cetoconazol ^a	1	47	86	25	18,50 (1,64 – 208,46)	0,02*	N.A. ^b
Clotrimazol	2	84	81	54	4,35 (1,51-12,53)	0,006*	0
Econazol	2	95	93	54	8,20 (2,38 – 28,27)	0,0009*	0
Miconazol	4	230	91	35	20,11 (2,80 – 144,26)	<0,003*	73
Oxiconazol ^a	1	154	77	34	6,57 (3,05 – 14,15)	<0,00001*	N.A. ^b
Sertaconazol ^a	1	383	64	22	6,40 (4,07 – 10,07)	<0,00001*	N.A. ^b
Azólicos	13	1020	77	31	7,25 (5,15 – 10,20)	<0,00001*	5

FONTE: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído referente ao fármaco comparado a placebo

^b N.A. indica que o valor de I² não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

*p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Semelhante ao desfecho cura micológica ao final do tratamento, todos os fármacos azólicos apresentaram-se superiores ao placebo quando avaliados após um período mínimo de 14 dias sem a sua administração, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa, o que pode ser evidenciado no Gráfico 3. Em termos clínicos de eficácia, novamente o miconazol foi o fármaco que demonstrou maior valor de OR (20,11 (95% IC 2,80 a 144,26)), sendo também o azólico que mais vezes foi comparado a placebo nos ensaios clínicos.

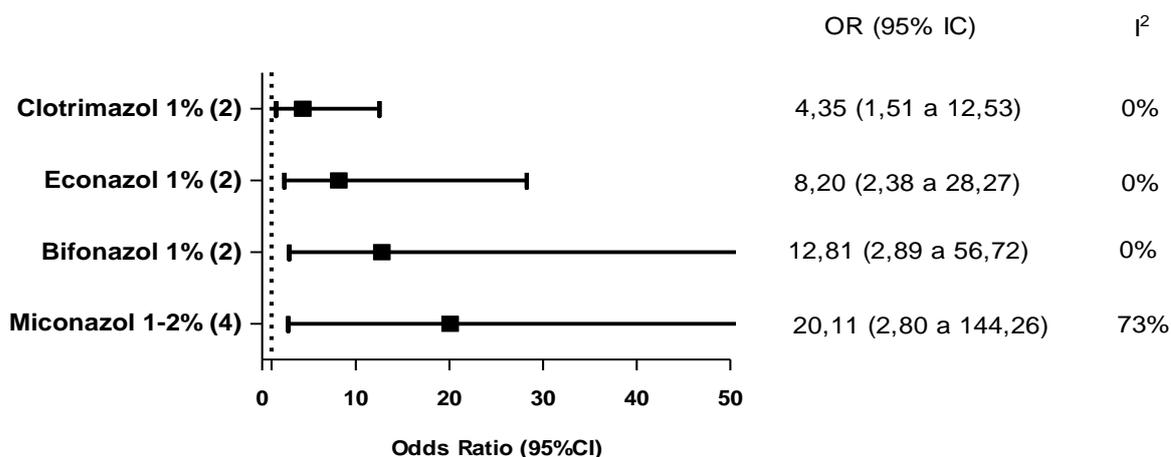


GRÁFICO 3 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2%, com período de seguimento variando de 2 a 6 semanas após o término da terapia. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação. Note que os intervalos de confiança obtidos com o agrupamento dos estudos comparando bifonazol e miconazol com placebo ultrapassaram a escala do gráfico.

Pelo resultado obtido com a síntese dos 13 estudos incluídos, observa-se que o emprego de azólicos no tratamento de dermatomicoses promove 7,25 vezes mais chance da cura micológica ser mantida após um período sem administração do fármaco, em relação ao emprego de placebo. A chance de manutenção da cura estende-se de 5,15 a 10,20 vezes. O número amostral avaliado também foi grande (1020), tornando o resultado encontrado confiável.

Com relação à heterogeneidade, todos os resultados das meta-análises mostraram-se não heterogêneos (I² = 0%), exceto para o miconazol, em que o valor de I² encontrado foi de 73%. A análise de sensibilidade efetuada encontra-se descrita abaixo:

TABELA 7 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE MICONAZOL VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico	Estudo que influenciou o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do estudo
Miconazol	Ortiz, 1978b	20,11 (2,80 -144,26)	73	7,72 (3,42 - 17,41)	0	O resultado discrepante encontrado no estudo de Ortiz, 1978b ⁷⁷ , segundo o próprio autor, pode ser justificado pelo clima tropical quente e úmido em que o estudo foi realizado, condições que predispõem maior resistência ao tratamento e rápida recrudescência das infecções, impedindo a obtenção de uma melhor taxa de cura com o emprego do placebo.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Apenas o resultado da meta-análise comparando miconazol com placebo resultou em um I^2 > 50%. A referência do estudo é descrita no Apêndice 3.

Com a retirada hipotética do estudo de Ortiz, 1978b (ORTIZ LG, 1978b), o valor de OR decresceu, uma vez que seu resultado é expressivamente favorável ao miconazol; porém, a diferença manteve-se estatisticamente significativa a favor do fármaco.

4.2.1.2 Segurança e tolerabilidade

Foram selecionados 24 estudos comparando a segurança entre azólicos e placebo. Não foram realizadas meta-análises condizentes ao oxiconazol e tioconazol, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada fármaco comparado a placebo. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído. Adicionalmente, não foram encontrados estudos comparando os azólicos fenticonazol, flutrimazol e isoconazol com placebo para o desfecho em questão.

Na Tabela 8 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada fármaco azólico e placebo, o número amostral correspondente, as

porcentagens de ocorrência de eventos adversos relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho segurança. O valor de *p* indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam a segurança entre azólicos e placebo.

TABELA 8 – AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

Antifúngico Azólico	N de Estudos	N Total	% ocorrência E.A. Intervenção	% ocorrência E.A. controle	<i>Odds Ratio</i> (95% IC)	Valor de <i>p</i>	I^2 (%)
Bifonazol	3	255	1	2	0,30 (0,03 – 3,24)	0,32	0
Cetoconazol	2	423	5	3	1,48 (0,51 – 4,28)	0,47	N.E. ^d
Clotrimazol	6	1529	3	3	0,91 (0,50 – 1,67)	0,77	14
Econazol	4	291	3	1	1,51 (0,29 – 7,98)	0,62	0
Miconazol	7	456	0	0	Não estimado ^b	N.E. ^b	N.E. ^d
Oxiconazol ^a	1	266	5	9	0,48 (0,16 – 1,38)	0,17	N.A. ^c
Sertaconazol	2	988	8	10	0,78 (0,49 – 1,23)	0,28	0
Tioconazol ^a	1	58	3	0	4,60 (0,07 - 284,25)	0,47	N.A. ^c
Azólicos	24	4230	4	4	0,85 (0,62 – 1,17)	0,31	0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído referente ao fármaco comparado a placebo

^b Não foi possível o cálculo do OR e do valor de *p* para o miconazol, uma vez que, em todos os estudos incluídos, o número de eventos adversos encontrado em ambos os grupos tratamento e controle foi zero

^c N.A. indica que o valor de I^2 não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

^d N.E. indica que a heterogeneidade não pôde ser estimada, uma vez que, na maioria dos estudos incluídos, o número de eventos adversos encontrado em ambos os grupos tratamento e controle foi zero.

Conforme esperado, por tratar-se de terapia tópica, a taxa encontrada de ocorrência de eventos adversos foi baixa para todos os fármacos, havendo até mesmo, em algumas situações, uma maior ocorrência de eventos adversos locais com o uso de placebo, o qual consistiu no veículo empregado nas formulações. Adicionalmente, não foram relatados eventos adversos sistêmicos associados ao tratamento.

Os eventos adversos mais comumente reportados foram sensação de queimação, pele seca, prurido e eritema no local de aplicação, raramente de natureza grave o suficiente para afetar a permanência do paciente no estudo.

Quando os estudos foram agrupados, independente do fármaco avaliado, a taxa de ocorrência de eventos adversos foi a mesma para o grupo intervenção e placebo (4%).

No Gráfico 4 é retratada a diferença não significativa entre os antifúngicos azólicos e placebo para o desfecho segurança.

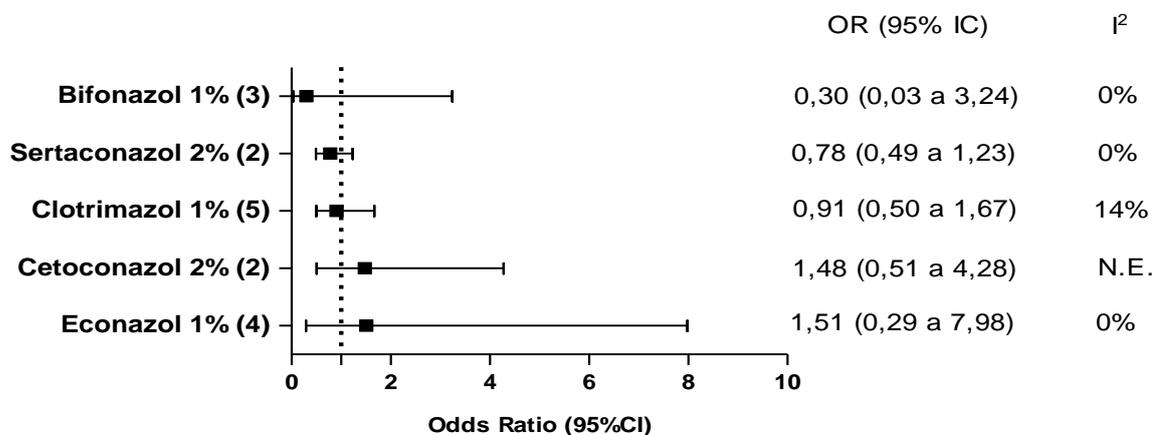


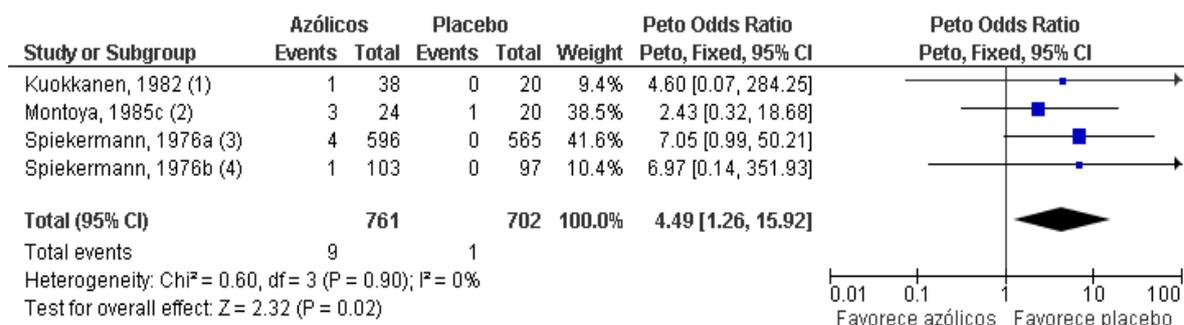
GRÁFICO 4 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2%, com período de tratamento variando de 2 a 6 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Para o fármaco miconazol, apesar de ter sido encontrado sete estudos comparando-o com placebo, em todos eles o número de eventos adversos observados em ambos os grupos foi zero, impossibilitando o cálculo da heterogeneidade existente entre os estudos selecionados. O mesmo fato ocorreu com o cetoconazol, em que dos dois estudos incluídos, um não apresentou ocorrência de eventos adversos em ambos os grupos. Para as demais comparações efetuadas, a heterogeneidade mostrou-se nula ou moderada entre os estudos incluídos.

Apenas quatro estudos clínicos apresentaram interrupções do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, destacando-se prurido, irritação, ardência e sensação de queimação no sítio de aplicação. Outro paciente foi retirado do estudo devido ao desenvolvimento de dermatite de contato ao tioconazol. O Gráfico 5 indica essas interrupções do tratamento.



- (1) Tioconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
 (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
 (3) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
 (4) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses

GRÁFICO 5 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS PLACEBO: TOLERABILIDADE
 FONTE: O autor (2011)

Pelo resultado global da meta-análise, observa-se que houve maior incidência de interrupções por intolerabilidade no grupo tratado com azólicos, apesar do resultado ser proveniente do agrupamento de apenas 4 estudos clínicos.

Pelo exposto, pode-se afirmar que a terapia tópica com antifúngicos azólicos é segura, uma vez que a diferença encontrada entre os grupos intervenção e controle não foi estatisticamente significativa para o desfecho segurança. Com relação à tolerabilidade, pacientes tratados com placebo interromperam o tratamento com menor frequência que aqueles tratados com fármacos azólicos.

Importante destacar que o quantitativo de eventos adversos citado nos estudos selecionados pode estar superestimado ou subestimado, uma vez que os eventos adversos associados ao uso de antifúngicos tópicos confundem-se com os próprios sinais e sintomas das dermatomicoses.

4.2.2 Alilaminas versus Placebo

4.2.2.1 Eficácia

4.2.2.1.1 Cura micológica ao final do tratamento

A fim de quantificar a eficácia das alilaminas naftifina e terbinafina frente a placebo, os resultados de estudos com comparadores em comum foram agrupados em meta-análises, sendo selecionados 20 estudos.

Na Tabela 9 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada alilamina e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam alilaminas com placebo.

TABELA 9 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

Antifúngico Alilamínico	N de estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Naftifina	6	525	69	25	7,95 (3,15 – 20,09)	<0,0001*	77
Terbinafina	14	836	55	24	5,53 (2,60 – 11,74)	<0,00001*	74
Alilaminas	20	1361	60	25	6,15 (3,47 -10,91)	<0,00001*	75

FONTE: O autor (2011)

NOTA: * p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, as duas representantes da classe das alilaminas apresentaram-se superiores ao placebo, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa, o que pode ser evidenciado no Gráfico 6. Em termos clínicos de eficácia, a naftifina demonstrou maior taxa de sucesso frente a placebo que a terbinafina (OR 7,95 (95% IC 3,15 a 20,09)).

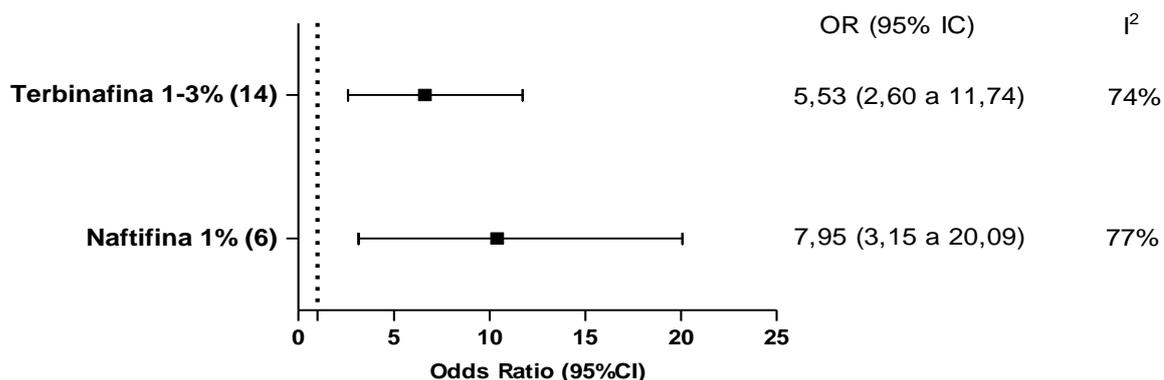


GRÁFICO 6 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 3%, com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2 , relativos a cada comparação.

Pelo resultado obtido com a síntese dos 20 estudos incluídos, observa-se que o emprego de alilaminas no tratamento de dermatomicoses promove 6,15 vezes mais chance de alcançar cura micológica em relação ao emprego de placebo, variando de 3,47 a 10,91. As observações foram coletadas a partir de um grande número de participantes (1361), provendo fortes evidências.

A heterogeneidade apresentou-se alta ($I^2 > 50\%$) em todas as meta-análises que compararam alilaminas com placebo. Análises de sensibilidade foram realizadas para a detecção das possíveis fontes de heterogeneidade dentro de cada meta-análise. As características metodológicas, clínicas e estatísticas dos estudos identificados como responsáveis pela alta heterogeneidade foram exploradas e encontram-se explanadas na Tabela 10.

TABELA 10 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Naftifina	Astorga, 1989 Zaias, 1988	7,95 (3,15 – 20,09)	77	4,03 (2,66 – 6,12)	0	Estes dois estudos (Astorga, 1989 ⁸¹ ; Zaias, 1988 ⁸³) foram conduzidos segundo um mesmo protocolo, incluindo pacientes com candidíase cutânea. Seus resultados foram próximos, sendo muito favoráveis à naftifina, destoando dos resultados dos demais estudos que avaliaram pacientes com diagnóstico de tinea pedis, dermatofitoses no geral e pitiríase versicolor.
Terbinafina	Evans, 1991 Lebwohl, 2001a Syed, 2000a	5,53 (2,60 – 11,74)	74	4,07 (2,19 – 7,55)	51	Após a realização de várias análises de sensibilidade, incluindo o agrupamento dos resultados em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada, forma farmacêutica ou regime terapêutico adotados, país de realização do estudo ou país de sua publicação, não foi observada redução da heterogeneidade. Adicionalmente, após a retirada hipotética dos estudos da meta-análise, o valor de I^2 tornou-se moderado apenas com a retirada de 3 deles (Evans, 1991 ⁸⁹ ; Lebwohl, 2001a ⁹⁶ ; Syed, 2000a ²²), os quais avaliaram pacientes com tinea pedis. No estudo de Evans, 1991, o resultado de cura micológica obtido ao término do tratamento favoreceu o uso do placebo, apesar da diferença encontrada não ser estatisticamente significativa. A melhor taxa de eficácia obtida com o placebo foi justificada pelos autores do estudo pelo seu efeito emoliente, o qual reduz a descamação. Não foram encontradas diferenças metodológicas no <i>design</i> do estudo, as quais poderiam contribuir para o resultado discrepante observado. Nos outros dois estudos, foi observado um efeito muito superior da terbinafina em relação ao placebo, o que pode ser justificado pela inclusão nesses estudos de pacientes com diagnóstico de formas agressivas de tinea pedis, sendo mais difíceis de serem curadas, impedindo uma melhor atuação do placebo.
Alilaminas	Evans, 1991					Na meta-análise comparando naftifina ou terbinafina com placebo, como não houve redução significativa da heterogeneidade com a substituição dos parâmetros estatísticos, bem como com a retirada hipotética dos estudos e meta-análise cumulativa, optou-se pela análise em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada. Agrupando-se os estudos que avaliaram dermatofitoses, incluindo tinea pedis, cruris e corporis, o valor de I^2 permaneceu elevado (71%), tornando-se moderado com a retirada hipotética dos estudos de Evans, 1991 ⁸⁹ e Lebwohl, 2001a ⁹⁶ . No estudo de Evans, 1991, o resultado apresentou-se favorável ao uso de placebo, não sendo encontrada nenhuma característica metodológica e clínica que justifique este valor encontrado. No estudo de Lebwohl, 2001a, foi observado um efeito muito superior da terbinafina em relação ao placebo, o que pode ser justificado pela inclusão de pacientes com diagnóstico de formas agressivas de tinea pedis, sendo mais difíceis de serem curadas, impedindo uma melhor atuação do placebo. Ao agrupar-se dois estudos que avaliaram pacientes portadores de candidíase, a heterogeneidade manteve-se moderada, tornando-se nula com o agrupamento de estudos que acompanharam pacientes com pitiríase versicolor. Com a formação de subgrupos, o valor de OR permaneceu estatisticamente significativo favorecendo o tratamento com as alilaminas.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: As referências dos estudos são descritas no Apêndice 3.

Pelo exposto na tabela, observa-se que as análises de sensibilidade baseadas na retirada hipotética dos dados coletados de alguns estudos considerados causadores da alta heterogeneidade encontrada, apresentaram uma estimativa global de efeito próxima à encontrada previamente à retirada, mantendo todos os resultados estatisticamente significativos favorecendo os grupos tratados com a intervenção.

4.2.2.1.2 Cura sustentada

Três estudos que compararam terbinafina com placebo apresentaram resultados de eficácia apenas para o desfecho cura sustentada, totalizando 23 estudos comparando alilaminas com placebo.

Na Tabela 11 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada alilamina e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam alilaminas com placebo.

TABELA 11 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

Antifúngico alilamínico	N de Estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Naftifina	6	525	71	21	9,69 (3,65 – 25,78)	<0,00001*	75
Terbinafina	17	1322	81	25	13,32 (9,85 – 18,03)	<0,00001*	7
Alilaminas	23	1847	79	24	12,67 (8,99-17,84)	<0,00001*	42

FONTE: O autor (2011)

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Da mesma forma que para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, as alilaminas apresentaram-se superiores ao placebo quando avaliadas segundo o desfecho cura sustentada, sendo a diferença de eficácia encontrada

estatisticamente significativa, o que pode ser evidenciado no Gráfico 7. Sob a ótica clínica, a terbinafina demonstrou maior taxa de sucesso (OR 13,32 (95% IC 9,85 a 18,03)), sendo encontrado um número elevado de estudos comparando-a com placebo (17).

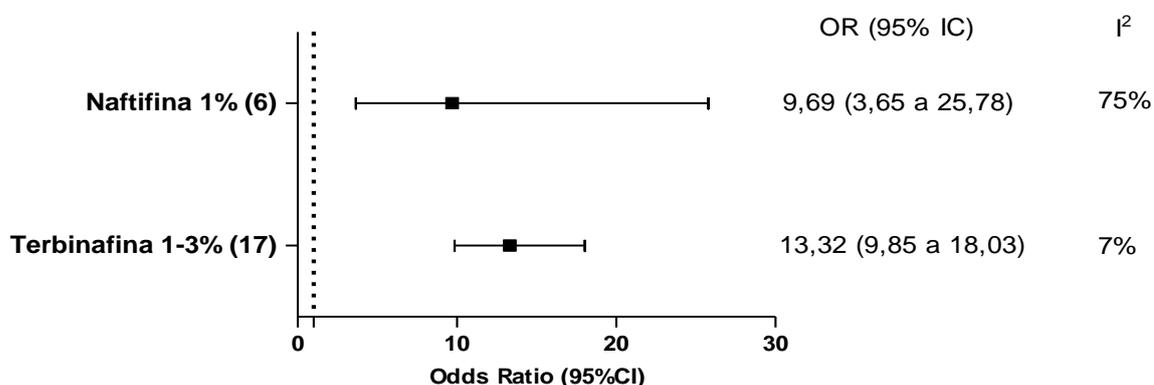


GRÁFICO 7 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 3%, com período de seguimento variando de 2 a 44 semanas após o término da terapia. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Sintetizando-se os 23 estudos comparando alilaminas com placebo, observa-se que o emprego de alilaminas no tratamento de dermatomicoses promove 12,67 vezes mais chance da cura micológica ser mantida após um período de 2 a 44 semanas sem administração do fármaco, em relação ao emprego de placebo. A chance de manutenção da cura estende-se de 8,99 a 17,84 vezes. Novamente, o número amostral avaliado foi grande o suficiente para prover evidências com alto poder estatístico.

A heterogeneidade apresentou-se alta (I² > 50%) apenas na meta-análise que interpolou estudos comparando naftifina com placebo. A análise de sensibilidade referente a esta meta-análise é apresentada na Tabela 12.

TABELA 12 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE NAFTIFINA VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico	Estudo que influenciou o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do estudo
Naftifina	Montoya, 1985b	9,69 (3,65 - 25,78)	75	14,39 (7,75 - 26,73)	28	Este estudo (Montoya, 1985b ⁴⁸) trata-se de um <i>outlier</i> , uma vez que seu resultado é totalmente inconsistente com os resultados dos demais estudos incluídos na meta-análise, favorecendo o placebo no tratamento de pitiríase versicolor. Apesar de ser o único estudo a avaliar pacientes com esta dermatomicose, não há evidências de características peculiares no seu desenho que possam ter acarretado tal discrepância.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Apenas o resultado da meta-análise comparando naftifina com placebo resultou em um I^2 > 50%.

A referência do estudo é descrita no Apêndice 3.

Com a retirada hipotética do estudo de Montoya, 1985b (MONTROYA; VÉLEZ, 1985), o valor de OR torna-se ainda mais favorável à naftifina, uma vez que os seus resultados favorecem o emprego de placebo.

4.2.2.2 Segurança e tolerabilidade

Na Tabela 13 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada fármaco alilamina e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de ocorrência de eventos adversos relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho segurança. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada.

Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam a segurança entre alilaminas e placebo.

TABELA 13 – ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

Antifúngico Alilamínico	N de Estudos	N total	% ocorrência E.A. intervenção	% ocorrência E.A. controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
Naftifina	6	526	9	15	0,58 (0,34 – 1,02)	0,06	0
Terbinafina	15	1204	5	6	0,72 (0,41 – 1,25)	0,24	0
Alilaminas	21	1730	6	9	0,65 (0,44 – 0,96)	0,03*	0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

A interpolação dos resultados de segurança extraídos dos estudos comparando naftifina com placebo demonstrou maior ocorrência de eventos adversos no grupo controle, os quais foram leves e transitórios; porém, o resultado global desta meta-análise não foi estatisticamente significativo. Quando realizada a síntese dos resultados dos estudos comparando qualquer alilamina com placebo, o valor de OR encontrado foi estatisticamente favorável às alilaminas, demonstrando que o tratamento das dermatomicoses com esta classe de antifúngicos é bastante seguro.

Os principais eventos adversos relatados foram restritos ao local de aplicação, incluindo sensação de queimação, prurido, eritema, descamação e ardência de intensidade leve a moderada.

No Gráfico 8 são apresentados os resultados das meta-análises estabelecidas entre as alilaminas e placebo para o desfecho segurança.

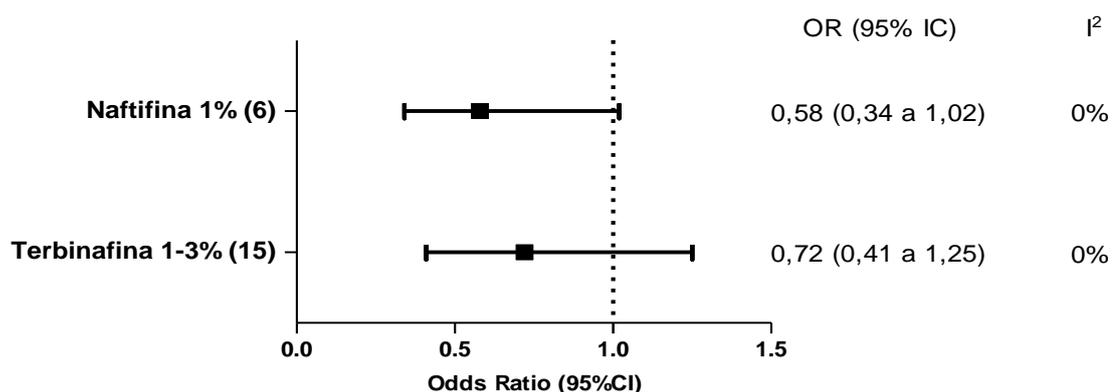


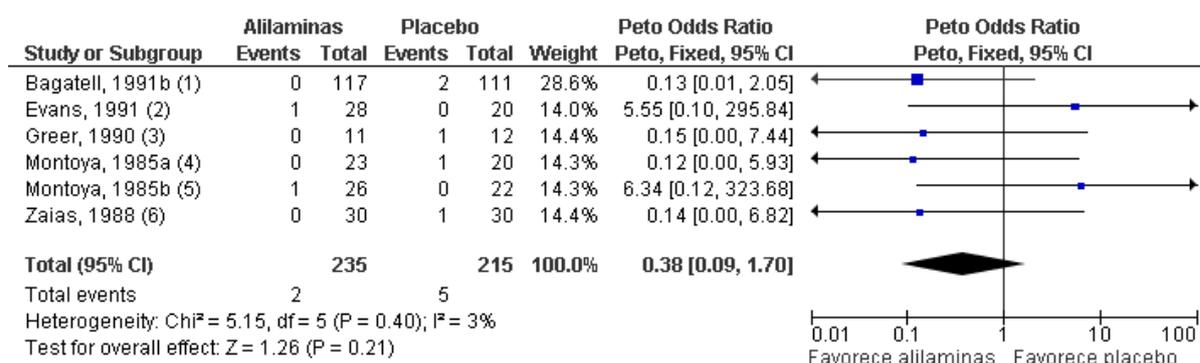
GRÁFICO 8 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 3%, com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

A heterogeneidade encontrada foi nula em todas as comparações efetuadas, validando os resultados obtidos.

Em seis estudos foram reportadas interrupções do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos graves. O Gráfico 9 indica essas interrupções.



- (1) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (2) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (4) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (5) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (6) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea

GRÁFICO 9 - META-ANÁLISE DE ALILAMINAS VERSUS PLACEBO: TOLERABILIDADE

FONTE: O autor (2011)

Apenas 2 pacientes tratados com alilaminas, o que representou 1% da população avaliada, apresentaram eventos adversos graves o suficiente para acarretarem sua retirada do estudo. Em um paciente tratado com terbinafina o tratamento foi interrompido devido ao aparecimento de *rash* eritematoso nas mãos e braços, e, em outro, a terapia com naftifina foi interrompida devido à ocorrência de reações de intolerância ao fármaco. Com relação ao grupo tratado com placebo, 5 pacientes, o que representou 2% da população avaliada, desenvolveram eventos adversos que requeriram sua saída do estudo. Três deles relataram sensação de queimação, prurido, irritação, eritema e dor intensa, enquanto os demais apresentaram reações alérgicas graves.

A maior ocorrência de eventos adversos e intolerabilidade observada no grupo tratado com placebo indica que, na maioria dos casos, o agente responsável pelas reações relatadas é o veículo empregado nas formulações, e não o componente ativo.

É possível que alguns sinais e sintomas das dermatomicoses tenham sido interpretados pelos autores dos estudos como eventos adversos associados aos fármacos em análise.

4.2.3 Outros Antifúngicos versus Placebo

4.2.3.1 Eficácia

4.2.3.1.1 Cura micológica ao final do tratamento

Foram selecionados 12 estudos comparando fármacos não pertencentes à classe dos azólicos e alilaminas, como butenafina e ciclopiroxolamina, com placebo. Não foram encontrados estudos comparando amorolfina com placebo para o desfecho avaliado.

Na Tabela 14 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de

eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam antifúngicos não azólicos e não alilaminas com placebo.

TABELA 14 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

Outros antifúngicos	N de Estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	<i>Odds Ratio</i> (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Butenafina	6	649	81	23	11,14 (3,83 – 32,40)	<0,00001*	83
Ciclopirox	6	751	78	43	4,95 (3,50 – 7,00)	<0,00001*	0
Outros	12	1400	74	37	6,63 (4,12–10,67)	<0,00001*	67

FONTE: O autor (2011)

NOTA: *p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, butenafina e ciclopiroxolamina apresentaram-se superiores ao placebo, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa, o que pode ser evidenciado no Gráfico 10. Com relação à taxa de eficácia encontrada, a butenafina apresentou maior sucesso terapêutico frente a placebo quando comparada à ciclopiroxolamina (OR 11,14 (95% IC 3,83 a 32,40)).

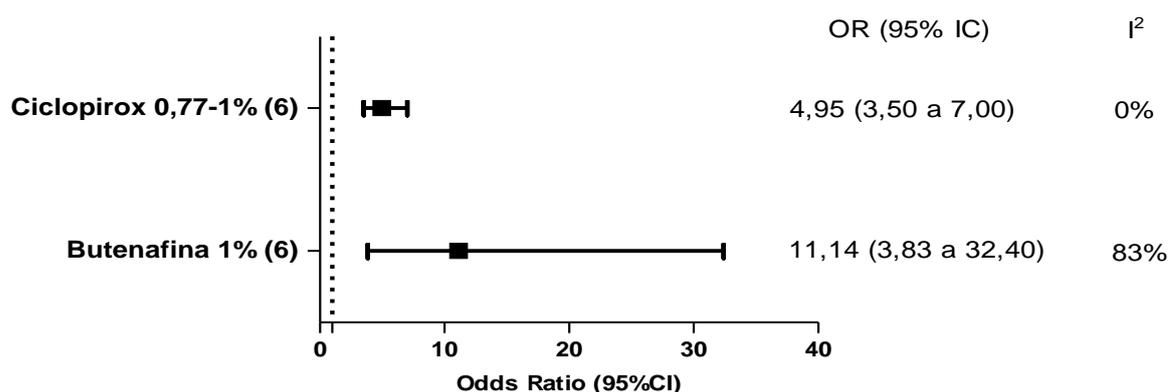


GRÁFICO 10 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 0,77% e 1%, com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Agrupando-se os 12 estudos selecionados, observa-se que o emprego de butenafina e ciclopiroxolamina no tratamento de dermatomicoses promove 6,63 vezes mais chance de alcançar cura micológica em relação ao emprego de placebo, variando de 4,12 a 10,67. Como o resultado foi obtido a partir de um grande número de participantes (1400), a evidência encontrada é de alta qualidade.

As meta-análises comparando butenafina ou qualquer fármaco não azólico e não alilamínico com placebo apresentaram baixa validade externa, uma vez que o valor de I² encontrado foi alto (I² > 50%). As características metodológicas, clínicas e estatísticas dos estudos identificados como responsáveis pela alta heterogeneidade foram exploradas e encontram-se explanadas na Tabela 15.

TABELA 15 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Butenafina	Savin, 1997	11,14 (3,83 – 32,40)	83	15,35 (6,79 – 34,71)	50	No estudo de Savin, 1997 ²⁰ , o período de tratamento foi de apenas 7 dias, contrapondo-se a períodos mais extensos observados nos outros estudos. Esta justificativa não se aplica ao estudo de Syed, 2000b ²² , também incluído na meta-análise, em que mesmo em um período curto de 10 dias a butenafina apresentou taxa de cura micológica de 90% em oposição à taxa de 10% apresentada pelo grupo tratado com placebo. Porém, Syed, 2000b ²² recrutou pacientes com diagnóstico de qualquer forma clínica de tinea pedis, incluindo formas mais agressivas e conseqüentemente mais difíceis de serem curadas, impedindo uma melhor atuação do placebo nestes casos.
Outros	Savin, 1997	6,63 (4,12 - 10,67)	67	6,62 (4,44 – 9,86)	42	A discrepância encontrada no resultado de eficácia do estudo de Savin, 1997 ²⁰ , pode ser justificada pelo período de tratamento mais curto que o empregado pelos demais estudos.
	Syed, 2000b					No estudo de Syed, 2000b ²² , a taxa de cura encontrada no grupo tratado com butenafina foi 9 vezes maior que a encontrada no grupo tratado com placebo, o que pode ser justificado pela inclusão de formas de tinea pedis mais agressivas e conseqüentemente mais difíceis de serem curadas, impedindo uma melhor atuação do placebo nestes casos.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: As referências dos estudos são descritas no Apêndice 3.

A estimativa global de efeito (OR (95%IC) manteve-se estatisticamente favorável ao grupo intervenção, mesmo após a retirada hipotética dos estudos de Savin, 1997 e Syed, 2000b (SAVIN *et al.*, 1997; SYED *et al.*, 2000), considerados causadores da alta heterogeneidade encontrada.

4.2.3.1.2 Cura sustentada

O mesmo quantitativo de estudos comparando butenafina e ciclopiroxolamina com placebo, encontrados para o desfecho de eficácia avaliado anteriormente, foram selecionados para o desfecho cura sustentada. Novamente, não foram encontrados estudos comparando amorolfina com placebo para o desfecho em questão.

Na Tabela 16 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico e placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho analisado. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam antifúngicos não azólicos e não alilamínicos com placebo.

TABELA 16 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

Outros antifúngicos	N de Estudos	N total	% eficácia intervenção	% eficácia controle	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Butenafina	6	650	81	23	16,85 (8,90 – 31,93)	<0,00001*	52
Ciclopirox	6	947	80	32	6,97 (3,29 – 14,74)	<0,00001*	82
Outros	12	1597	80	28	10,61 (6,38 -17,64)	<0,00001*	74

FONTE: O autor (2011).

*p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Ao serem avaliados segundo o desfecho cura sustentada, butenafina e ciclopiroxolamina apresentaram-se ainda mais superiores ao placebo, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa, podendo ser

visualizada no Gráfico 11. A butenafina apresentou melhor taxa de sucesso terapêutico frente a placebo, quando comparada à ciclopiroxolamina (OR 16,85 (95% IC 8,90 a 31,93)).

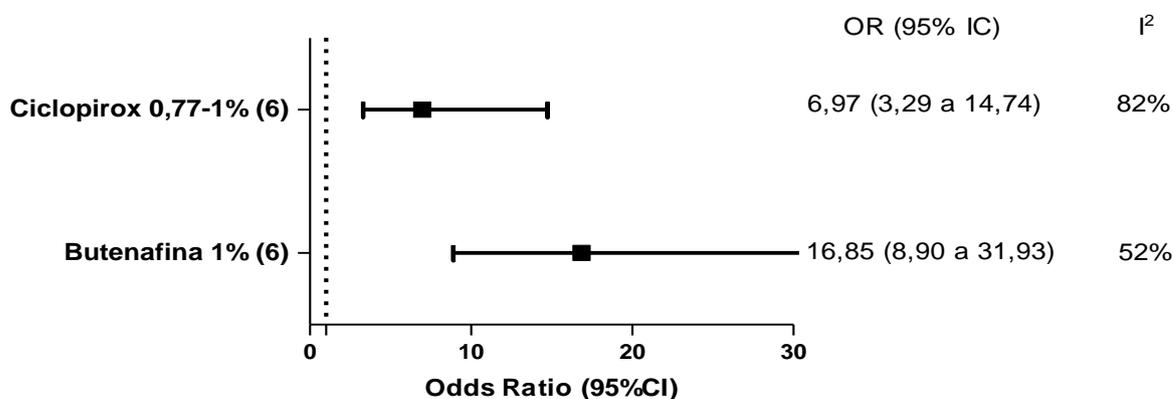


GRÁFICO 11 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 0,77% e 1%, com período de seguimento variando de 2 a 44 semanas após o término da terapia. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Quando agrupados os resultados dos 12 estudos incluídos, o grupo intervenção apresentou 10,61 vezes mais chance de obtenção de cura micológica, quando comparado ao uso de placebo, variando essa chance de 6,38 a 17,64 vezes. O número expressivo de participantes incluídos nos ensaios clínicos fortalece a evidência obtida.

A heterogeneidade apresentou-se alta (I² > 50%) em todas as meta-análises que compararam outros fármacos antifúngicos com placebo. As análises de sensibilidade realizadas para a detecção das possíveis fontes de heterogeneidade dentro de cada meta-análise encontram-se explanadas na Tabela 17.

TABELA 17 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Butenafina	Syed, 2000b	16,85 (8,90 - 31,93)	52	13,93 (8,16 - 23,81)	36	No estudo de Syed, 2000b ²² , mesmo os pacientes tendo sido acompanhados durante um período extenso de 44 semanas após o término do tratamento, 90% daqueles tratados com butenafina permaneceram curados, enquanto apenas 5% dos tratados com placebo ainda continuaram livres da doença. O fato deste estudo incluir pacientes com diagnóstico de qualquer forma clínica de tinea pedis, incluindo formas mais agressivas, pode ter impedido uma melhor atuação do placebo.
Ciclopirox	Aly, 2003	6,97 (3,29 - 14,74)	82	14,39 (7,75 - 26,73)	0	No estudo de Aly, 2003 ²⁹ , a maioria dos pacientes incluídos apresentaram tinea pedis interdigital de intensidade moderada e de estadios crônicos, sendo portadores da doença há no mínimo 6 meses. Foram reportados também, pela maioria deles, episódios de ocorrência intermitente, com duração do episódio corrente variando de 6 semanas a 6 meses. Todos estes fatores podem ter contribuído para a baixa taxa de cura obtida com o uso do placebo, destoando dos demais estudos incluídos na meta-análise.
Outros	Aly, 2003 Greer, 1997 Syed, 2000b	10,61 (6,38 - 17,64)	74	7,20 (4,89 - 10,59)	47	Após a realização de várias análises de sensibilidade, incluindo o agrupamento dos resultados em subgrupos conforme a dermatomicose avaliada, forma farmacêutica ou regime terapêutico adotados, não foi observada redução da heterogeneidade. Adicionalmente, após a retirada hipotética dos estudos da meta-análise, o valor de I^2 tornou-se moderado apenas com a retirada de 3 deles (Aly, 2003 ²⁹ ; Greer, 1997 ³² e Syed, 2000b ²²). Nos 3 estudos, a discrepância observada consiste na baixa taxa de cura obtida com o emprego de placebo. No estudo de Aly, 2003, a inclusão de pacientes com tinea pedis de natureza moderada e crônica, com episódios da doença de ocorrência intermitente, podem justificar a pobre atuação do placebo. No estudo de Syed, 2000b, a justificativa está na inserção de pacientes no estudo com diagnóstico de formas agressivas de tinea pedis. Já com relação ao estudo de Greer, 2007, não foram encontradas características clínicas ou metodológicas que expliquem a pobre atuação do placebo.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: As referências dos estudos são descritas no Apêndice 3.

Apesar de ter sido encontrada alta heterogeneidade entre os estudos selecionados em todas as meta-análises efetuadas, após a realização de análises de sensibilidade, os resultados mantiveram-se estatisticamente significativos favorecendo o tratamento com antifúngicos não azólicos e não alilamínicos.

4.2.3.2 Segurança e tolerabilidade

Na Tabela 18 são reportados o número de estudos encontrados comparando butenafina e ciclopiroxolamina com placebo, o número amostral correspondente, as porcentagens de ocorrência de eventos adversos relativas a cada grupo e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho segurança. O valor de *p* indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam a segurança entre outros antifúngicos e placebo.

TABELA 18 – OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

Outro antifúngico	N de estudos	N total	% ocorrência E.A. intervenção	% ocorrência E.A. controle	<i>Odds Ratio</i> (95% IC)	Valor de <i>p</i>	I^2 (%)
Butenafina	6	882	1	2	0,50 (0,16 – 1,56)	0,23	29
Ciclopirox	6	799	11	4	0,65 (0,26 – 1,63)	0,35	0
Outros	12	1681	6	3	0,58 (0,28 – 1,20)	0,14	0

FONTE: O autor (2011)

A incidência de eventos adversos foi baixa e comparável entre os grupos tratados com outros antifúngicos e com placebo. Os eventos adversos mais comumente reportados foram episódios de sensação de queimação, ardência, eritema e prurido, confinados ao sítio de aplicação das formulações, e de natureza leve a moderada.

Apenas no estudo de Savin (SAVIN *et al.*, 1997), foi relatado evento adverso sistêmico relacionado ao tratamento, consistindo em aumento dos níveis das enzimas hepáticas ALT e AST em um paciente tratado com placebo.

Smith,1990a (SMITH; NOPPAKUN; NEWTON, 1990), também reportou a ocorrência deste evento adverso em ambos os grupos da terbinafina e placebo, porém, neste estudo, o evento não foi considerado relacionado ao tratamento.

No estudo de Gupta (GUPTA *et al.*, 2005), foi encontrada uma taxa de 61% de ocorrência de eventos adversos no grupo tratado com ciclopiroxolamina e 70% no grupo submetido ao tratamento com placebo, não sendo necessário, porém, a interrupção do tratamento em nenhum caso.

No Gráfico 12 é retratada a diferença não significativa entre os outros antifúngicos (não pertencentes à classe dos azólicos e alilaminas) e placebo para o desfecho segurança.

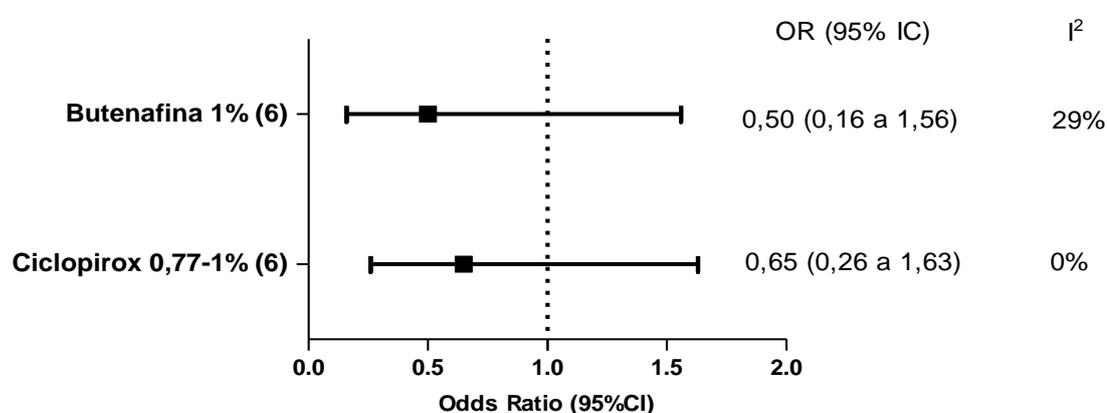


GRÁFICO 12 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO: SEGURANÇA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 0,77% e 1%, com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

A heterogeneidade encontrada foi nula ou moderada nas comparações efetuadas, validando os resultados obtidos.

Apenas no estudo de Tschen (TSCHEN *et al.*, 1997) foi relatada interrupção da terapia com butenafina devido à ocorrência de sensação de queimação, prurido e ardência intensos. Dessa forma, não foi possível a realização de meta-análise para o desfecho tolerabilidade, indicando que o tratamento com fármacos não azólicos e não alilamínicos é amplamente seguro e tolerável.

Na Tabela 19 são descritos os achados encontrados para os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade, quando comparados antifúngicos tópicos a placebo.

TABELA 19 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Desfecho	Azólicos	Alilaminas	Outros
Cura Micológica ao Final do Tratamento	10,25 (6,88 a 15,27)*	6,15 (3,47 a 10,91)*	6,63 (4,12 a 10,67)*
Cura Sustentada	7,25 (5,15 a 10,20)*	12,67 (8,99 a 17,84)*	10,61 (6,38 a 17,64)*
Segurança	0,85 (0,62 a 1,17)	0,65 (0,44 a 0,96)*	0,58 (0,28 a 1,20)
Tolerabilidade	4,49 (1,26 a 15,92)*	0,38 (0,09 a 1,70)	N.A.

FONTE: O autor (2011)

NOTAS: * resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Os dados reportados são valores de OR associados ao intervalo de confiança de 95%

Para os desfechos de eficácia, um valor de OR superior a 1 favorece os antifúngicos; para os desfechos de segurança e tolerabilidade um valor de OR superior a 1 favorece o placebo

N.A. indica que não foi possível a realização de meta-análise para o desfecho tolerabilidade quando comparados outros antifúngicos a placebo.

4.2.4 Azólicos versus Alilaminas

4.2.4.1 Eficácia

4.2.4.1.1 Cura micológica ao final do tratamento

Foram encontrados nas bases de dados 15 estudos de qualidade avaliando a eficácia de antifúngicos pertencentes à classe dos azólicos e das alilaminas, a fim de estabelecer se há diferença entre estas classes no tratamento de dermatomicoses. Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi possível a realização de meta-análises para as comparações efetuadas entre miconazol e terbinafina, oxiconazol e terbinafina, econazol e naftifina, e oxiconazol e naftifina, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada par

de tratamento. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído.

Na Tabela 20 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada fármaco e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam fármacos azólicos com alilamínicos.

TABELA 20 - AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

Antifúngico azólico	Antifúngico alilamínico	N de estudos	N total	% eficácia fármaco azólico	% eficácia fármaco alilamínico	<i>Odds ratio</i> (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Bifonazol	Terbinafina	3	257	96	99	0,46 (0,11– 2,05)	0,31	0
Clotrimazol	Terbinafina	2	608	90	97	0,28 (0,09 – 0,85)	0,02*	34
Miconazol ^a	Terbinafina ^a	1	45	65	55	1,56 (0,47 – 5,19)	0,47	N.A. ^b
Oxiconazol ^a	Terbinafina ^a	1	61	21	33	0,55 (0,17 – 1,73)	0,30	N.A. ^b
Clotrimazol	Naftifina	4	341	53	56	1,14 (0,48 – 2,70)	0,77	66
Econazol ^a	Naftifina ^a	1	89	67	78	0,60 (0,23 – 1,54)	0,29	N.A. ^b
Fenticonazol	Naftifina	2	188	97	92	2,28 (0,60 – 8,68)	0,23	0
Oxiconazol ^a	Naftifina ^a	1	57	21	34	0,52 (0,16 – 1,69)	0,28	N.A. ^b
Azólicos	Alilaminas	15	1618	81	81	0,78 (0,48- 1,24)	0,29	45

FONTE: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I^2 não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

* $p < 0,05$ = valor estatisticamente significativo.

Ao estabelecer comparações entre fármacos pertencentes a diferentes classes farmacológicas, segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas entre clotrimazol e terbinafina, com resultado favorável à terbinafina. Este resultado, porém, é advindo do agrupamento de apenas dois ensaios clínicos, sendo que, somente em

um deles (EVANS *et al.*, 1993), a taxa de cura micológica obtida com o emprego da terbinafina foi significativamente superior. Neste estudo, terbinafina creme 1% foi administrado duas vezes ao dia por um período de 1 semana, seguido de 3 semanas de administração de placebo, a fim de manter o caráter duplo-cego do estudo, enquanto clotrimazol creme 1% foi administrado duas vezes ao dia durante 4 semanas, conforme preconiza o protocolo de tratamento com azólicos. A superioridade da terbinafina pode ser justificada pelo seu mecanismo de ação primário fungicida, enquanto o clotrimazol atua como agente fungistático. O autor também sugere a hipótese de que o uso de placebo no grupo tratado previamente com terbinafina possa ter contribuído para a melhor taxa de cura alcançada, embora tal ação provavelmente seja mínima.

A meta-análise de estudos comparando o tratamento de dermatomicoses com alilaminas durante 1 semana com a terapia com azólicos durante o período de 3 a 4 semanas, não demonstrou diferença entre os regimes (OR 0,60 (95% IC 0,19 a 1,93)), conforme pode ser visualizado no Gráfico 13.

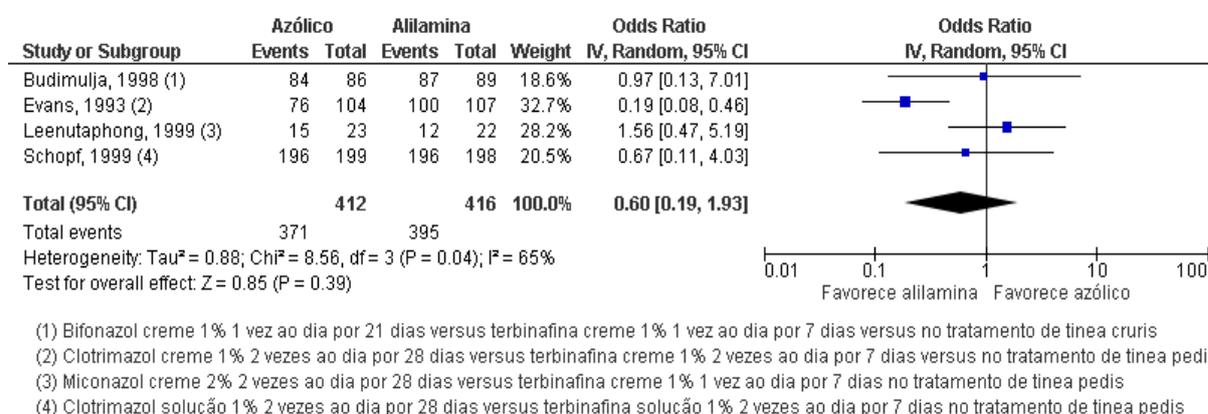


GRÁFICO 13 - META-ANÁLISE DE ESTUDOS COMPARANDO DIFERENTES REGIMES DE TRATAMENTO COM FÁRMACOS AZÓLICOS E ALILAMÍNICOS

FONTE: O autor (2011)

Quando agrupados todos os estudos comparando azólicos com alilaminas, obteve-se a mesma taxa de cura para ambos os grupos (81%), não demonstrando superioridade de uma classe em relação à outra. A grande amostra populacional avaliada (1618) associada a uma heterogeneidade moderada entre os estudos selecionados indicam que a evidência obtida é de alta qualidade.

O Gráfico 14 representa a diferença não significativa entre a eficácia obtida com o emprego de fármacos azólicos e alilamínicos.

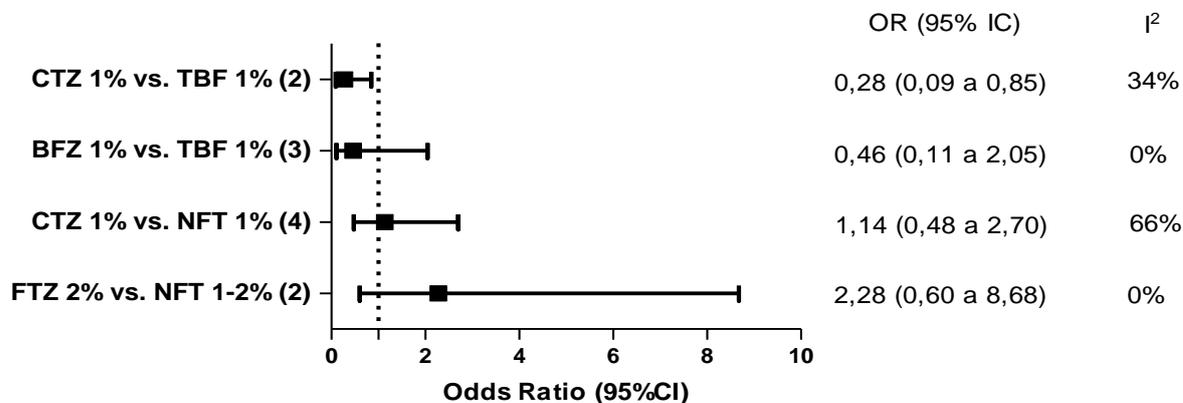


GRÁFICO 14 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

FONTE: O autor (2011)

NOTA: CTZ = clotrimazol; TBF = terbinafina; BFZ = bifonazol; NFT = naftifina; FTZ = fenticonazol.

O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados, exceto para a comparação efetuada entre clotrimazol e terbinafina, cujo resultado apresentou-se estatisticamente favorável à terbinafina, não cruzando a linha que corta o 1. Um valor de OR superior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à esquerda na comparação, enquanto um valor de OR inferior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à direita na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2% com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e valor de I², relativos a cada comparação.

Com relação à heterogeneidade, todos os resultados dos estudos interpolados mostraram-se não heterogêneos, exceto para a comparação efetuada entre clotrimazol e naftifina, em que o valor de I² encontrado foi de 66%. A análise de sensibilidade realizada para detecção do estudo responsável pela alta heterogeneidade observada encontra-se descrita na Tabela 21.

TABELA 21 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA META-ANÁLISE REFERENTE AO DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO DE CLOTRIMAZOL VERSUS NAFTIFINA COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50%

Antifúngico azólico	Antifúngico alilamínico	Estudo que influenciou o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do estudo
Clotrimazol	Naftifina	Montoya, 1985f	1,14 (0,48 – 2,70)	66	0,70 (0,43 – 1,14)	0	Este estudo trata-se de um <i>outlier</i> , uma vez que seu resultado é totalmente inconsistente com os resultados dos demais estudos incluídos na meta-análise. Enquanto nos outros estudos não foi observada diferença significativa entre clotrimazol e naftifina, no estudo de Montoya, 1985f ⁴⁸ , o resultado favoreceu expressivamente o clotrimazol no tratamento de pitíriase versicolor. Como também foi evidenciada neste estudo uma superioridade do próprio placebo frente a naftifina, o problema da discrepância encontrada reside na falta de eficácia da naftifina, não sendo encontradas razões para este fato.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Apenas o resultado da meta-análise comparando clotrimazol com naftifina resultou em um I^2 > 50%.

A referência do estudo é descrita no Apêndice 3.

Com a retirada hipotética do estudo de Montoya, 1985f (MONTROYA; VÉLEZ, 1985), o valor de OR tornou-se menos favorável ao tratamento com clotrimazol, porém, o resultado global da meta-análise permaneceu não estatisticamente significativo, não demonstrando diferença de eficácia entre as classes avaliadas.

4.2.4.1.2 Cura sustentada

Foram selecionados 15 estudos avaliando a capacidade de antifúngicos pertencentes à classe dos azólicos e das alilaminas promoverem cura sustentada das dermatomicoses. Da mesma forma que para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi possível a realização de meta-análises para as comparações efetuadas entre miconazol e terbinafina, oxiconazol e terbinafina, econazol e naftifina, e oxiconazol e naftifina, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada par de tratamento. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído.

Na Tabela 22 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada fármaco e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam fármacos azólicos com alilamínicos.

TABELA 22 - AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA SUSTENTADA

Antifúngico Azólico	Antifúngico alilamínico	N de estudos	N total	% eficácia fármaco azólico	% eficácia fármaco alilamínico	Odds ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
Bifonazol	Terbinafina	3	289	82	90	0,50 (0,25 – 1,00)	0,05	0
Clotrimazol	Terbinafina	3	725	86	93	0,41 (0,14 – 1,19)	0,10	71
Miconazol ^a	Terbinafina ^a	1	39	55	53	1,10 (0,31 – 3,88)	0,88	N.A. ^b
Oxiconazol ^a	Terbinafina ^a	1	61	29	82	0,09 (0,03 – 0,30)	<0,0001*	N.A. ^b
Clotrimazol	Naftifina	3	248	68	69	1,16 (0,22 – 6,08)	0,86	79
Econazol ^a	Naftifina ^a	1	87	79	80	0,96 (0,34 – 2,73)	0,94	N.A. ^b
Fenticonazol	Naftifina	2	148	86	89	0,84 (0,09 – 8,21)	0,88	76
Oxiconazol ^a	Naftifina ^a	1	57	29	76	0,13 (0,04 – 0,41)	0,0006*	N.A. ^b
Azólicos	Alilaminas	15	1681	80	85	0,55 (0,33 - 0,89)	0,02*	60

FONTE: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I² não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

* p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Quando comparados segundo o desfecho cura sustentada, observou-se a ocorrência de diferença estatisticamente significativa entre oxiconazol e as alilaminas terbinafina e naftifina, sendo estes resultados provenientes de um mesmo ensaio clínico (ABLON; ROSEN; SPEDALE, 1996). Neste estudo foi comparada a administração diária durante 2 semanas de terbinafina creme, naftifina gel e oxiconazol loção no tratamento de tinea pedis. A taxa de cura micológica alcançada com o emprego da terbinafina aumentou de 33,3% na semana 2, ao final do tratamento, para 80,6% na semana 10, em que foi efetuada a última avaliação pós-terapia. A taxa de cura micológica também foi crescente no grupo tratado com naftifina, aumentando de 34,5% para 75% no intervalo de 2 a 10 semanas. Já no grupo tratado com oxiconazol, a taxa de cura micológica aumentou pouco da semana 2 para a semana 10 (21,4 – 26,9%), permanecendo baixa durante todo o período de seguimento. Este achado pode ser justificado pelo mecanismo de ação fungicida das alilaminas e capacidade de permanecerem ativas na pele mesmo após o término do tratamento devido à sua forte ligação com a queratina e por serem altamente lipofílicas.

No Gráfico 15 é retratada a diferença não significativa entre as comparações de fármacos azólicos e alilamínicos que permitiram a realização de meta-análises.

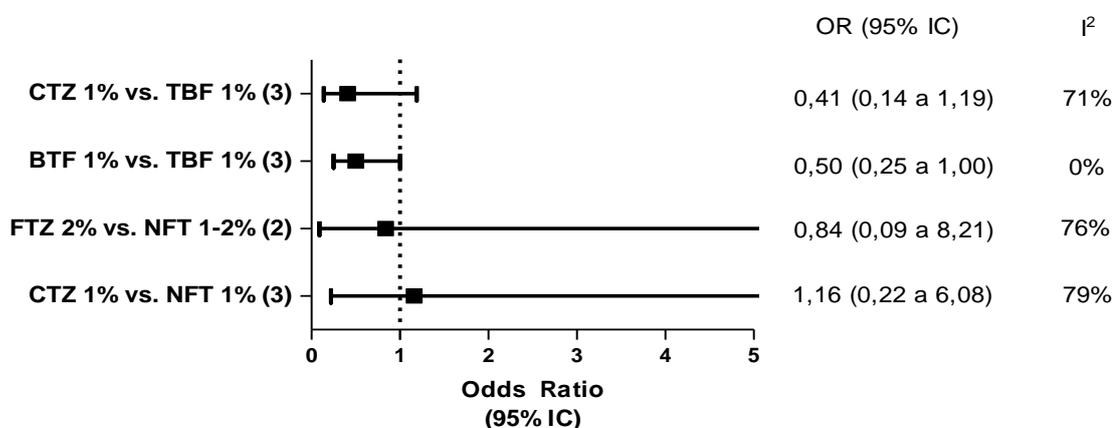


GRÁFICO 15 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: CTZ = clotrimazol; TBF = terbinafina; BFZ = bifonazol; FTZ = fenticonazol; NFT = naftifina.

O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal tocar ou cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. Um valor de OR superior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à esquerda na comparação, enquanto um valor de OR inferior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à direita na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2% com período de seguimento variando de 2 a 8 semanas após o término da terapia. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação. Note que os intervalos de confiança obtidos com o agrupamento dos estudos que compararam fenticonazol e naftifina, e clotrimazol e naftifina, ultrapassaram a escala do gráfico.

Ao serem agrupados todos os estudos comparando azólicos com alilaminas, obteve-se um resultado estatisticamente favorável às alilaminas. Porém, quando retirado hipoteticamente da meta-análise o estudo de Ablon (ABLON; ROSEN; SPEDALE, 1996), o qual, conforme descrito acima, apresentou resultado expressivamente favorável às duas alilaminas, o resultado global da meta-análise tornou-se não significativo (OR 0,68 (95% IC 0,43 a 1,07)), não sendo detectada diferença entre as classes. Adicionalmente, como pode ser evidenciado na tabela de análises de sensibilidade abaixo, com a retirada hipotética deste estudo, o valor de I² decresce de 60% para 50%, tornando a heterogeneidade entre os estudos moderada, e, conseqüentemente, obtendo-se um resultado mais robusto e confiável.

Em alguns casos, o cálculo da heterogeneidade não pôde ser realizado por haver apenas um ensaio clínico de qualidade publicado. Para as demais

comparações, a heterogeneidade apresentou-se elevada ($I^2 > 50\%$). As análises de sensibilidade feitas para cada meta-análise encontram-se descritas na Tabela 23.

TABELA 23 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50% (CONTINUA)

Antifúngico Azólico ou classe	Antifúngico Alilamínico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Clotrimazol*	Terbinafina*	Evans, 1993			0,66 (0,29 – 1,51)	44	No estudo de Evans, 1993 ⁴² , foi encontrado resultado estatisticamente favorável à terbinafina, destoando dos resultados dos demais estudos incluídos na meta-análise. A superioridade da terbinafina pode ser justificada pelo seu mecanismo de ação primário fungicida, enquanto o clotrimazol atua como agente fungistático. Outro fator que pode ter contribuído para a melhor taxa de cura alcançada é o uso de placebo nas três semanas posteriores ao emprego de terbinafina, a fim de manter o caráter duplo-cego do estudo.
			0,41 (0,14 - 1,19)	71			
		Schopf, 1999			0,25 (0,10 – 0,64)	22	No estudo de Schopf, 1999 ⁵⁰ , foi obtida a mesma taxa de cura com o emprego dos fármacos avaliados, contrariando os resultados dos outros estudos incluídos na meta-análise.
Clotrimazol	Naftifina	Montoya, 1985f	1,16 (0,22 - 6,08)	79	0,55 (0,28 – 1,07)	0	Este estudo trata-se de um <i>outlier</i> , uma vez que seu resultado é totalmente inconsistente com os resultados dos demais estudos incluídos na meta-análise. Enquanto nos outros estudos não foi observada diferença significativa entre clotrimazol e naftifina, no estudo de Montoya, 1985f ⁴⁸ , o resultado favoreceu expressivamente o clotrimazol no tratamento de pitiríase versicolor. Como também foi evidenciada neste estudo uma superioridade do próprio placebo frente a naftifina, o problema da discrepância encontrada reside na falta de eficácia da naftifina, não sendo encontradas razões para este fato.
Fenticonazol	Naftifina	Foram encontrados apenas 2 estudos (Altmeyer, 1990b ⁶⁰ ; Leiste, 1989 ⁶¹) comparando fenticonazol e naftifina, os quais mostraram-se heterogêneos, uma vez que um deles foi favorável ao fenticonazol e outro à naftifina. Apesar da heterogeneidade entre os estudos, ambos apresentaram resultado não estatisticamente significativo, demonstrando que não há diferença significativa entre os fármacos em questão.					

TABELA 23 - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES REFERENTES AO DESFECHO CURA SUSTENTADA DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS COM HETEROGENEIDADE (I^2) > 50% (CONCLUSÃO)

Antifúngico Azólico ou classe	Antifúngico Alilamínico ou classe	Estudo(s) que influenciaram o valor do I^2	OR (95%IC) pré exclusão	I^2 (%)	OR (95%IC) pós exclusão	I^2 (%)	Características do(s) estudo(s)
Azólicos**	Alilaminas**	Montoya, 1985f			0,48 (0,31 – 0,73)	44	Este estudo trata-se de um <i>outlier</i> , uma vez que seu resultado é totalmente inconsistente com os resultados dos demais estudos incluídos na meta-análise. Enquanto nos outros estudos não foi observada diferença significativa entre clotrimazol e naftifina, no estudo de Montoya, 1985f ⁴⁸ , o resultado favoreceu expressivamente o clotrimazol no tratamento de pitiríase versicolor. Como também foi evidenciada neste estudo uma superioridade do próprio placebo frente a naftifina, o problema da discrepância encontrada reside na falta de eficácia da naftifina, não sendo encontradas razões para este fato.
			0,55 (0,33 - 0,89)	60			
		Ablon, 1996			0,68 (0,43 – 1,07)	50	A inconsistência no resultado do estudo de Ablon, 1996 ⁸⁰ reside no fato que ambas as alilaminas foram expressivamente superiores ao oxiconazol no tratamento de tinea pedis. Tal achado pode ser justificado pelo mecanismo de ação fungicida das alilaminas e capacidade de permanecerem ativas na pele mesmo após o término do tratamento devido à sua forte ligação com a queratina. Adicionalmente, foi considerado um período de tratamento curto (2 semanas), impedindo uma melhor ação do fármaco azólico.

FONTE: O autor (2011)

NOTA: * Na comparação efetuada entre clotrimazol e terbinafina, há a possibilidade da retirada hipotética do estudo de Evans, 1993 ou do estudo de Schopf, 1999. Caso o estudo de Evans, 1993, seja hipoteticamente retirado, o valor de I^2 torna-se moderado (44%) e o resultado global da meta-análise permanece estatisticamente significativo a favor da terbinafina. Quando hipoteticamente retirado o estudo de Schopf, 1999, a heterogeneidade torna-se baixa (22%), porém o resultado global da meta-análise não apresenta diferença significativa entre os fármacos avaliados. Sendo assim, a heterogeneidade observada entre os estudos incluídos na meta-análise impediu a determinação do real resultado de eficácia entre os fármacos considerados.

** Na comparação efetuada entre azólicos e alilaminas, há a possibilidade da retirada hipotética do estudo de Montoya, 1985f, ou do estudo de Ablon, 1996. Caso o estudo de Montoya, 1985f seja hipoteticamente retirado, o valor de I^2 torna-se moderado (44%) e o resultado global da meta-análise permanece estatisticamente significativo favorecendo o tratamento com alilaminas. Já quando hipoteticamente retirado o estudo de Ablon, 1996, a heterogeneidade também torna-se moderada (50%), porém o resultado global da meta-análise não apresenta diferença significativa entre as classes avaliadas. Sendo assim, novamente, a heterogeneidade observada entre os estudos incluídos na meta-análise impediu a determinação do real resultado de eficácia entre as classes consideradas.

As referências dos estudos são descritas no Apêndice 3.

4.2.4.2 Segurança e tolerabilidade

Na Tabela 24 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada fármaco azólico e alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de ocorrência de eventos adversos relativas a cada classe e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho segurança. O valor de *p* indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados obtidos com o agrupamento dos estudos comparando antifúngicos pertencentes às duas classes.

TABELA 24 - AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: SEGURANÇA

Antifúngico azólico	Antifúngico alilamínico	N de estudos	N total	% ocorrência E.A. azólicos	% ocorrência E.A. alilamínicos	Odds ratio (95% IC)	Valor de <i>p</i>	I^2 (%)
Bifonazol	Terbinafina	4	346	0	1	0,14 (0,00 – 6,89)	0,32	N.E. ^c
Clotrimazol	Terbinafina	3	1107	5	6	0,89 (0,52 – 1,51)	0,66	0
Clotrimazol	Naftifina	4	362	5	5	1,09 (0,40 – 2,99)	0,86	26
Econazol ^a	Naftifina ^a	1	126	13	3	3,77 (1,04 – 13,66)	0,04*	N.A. ^b
Fenticonazol	Naftifina	2	196	3	4	0,72 (0,16 – 3,33)	0,68	N.E. ^c
Azólicos	Alilaminas	14	2137	4	4	1,04 (0,68 – 1,58)	0,87	6

Fonte: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I^2 não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

^c N.E. indica que a heterogeneidade não pôde ser estimada, uma vez que, na maioria dos estudos incluídos, o número de eventos adversos encontrado em ambos os grupos tratamento e controle foi zero

**p* < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Pelos valores encontrados, observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos azólicos e alilamínicos com relação à segurança do tratamento, sendo obtida uma pequena taxa de 4% de ocorrência de eventos adversos para ambas as classes, quando agrupados todos os ensaios clínicos que avaliaram este desfecho.

Apenas na comparação efetuada entre econazol e naftifina foi encontrada uma ocorrência mais pronunciada de eventos adversos no grupo tratado com econazol, sendo, porém, tal resultado proveniente de um único ensaio clínico. Não foram encontradas características sócio-demográficas, clínicas ou metodológicas peculiares a este grupo que pudessem justificar o maior relato de eventos adversos associados à terapia.

Como já ressaltado nas comparações realizadas contra placebo, o número de eventos adversos associados ao tratamento com antifúngicos tópicos é pequeno, geralmente consistindo em reações locais no sítio de aplicação, de intensidade leve a moderada, incluindo prurido, sensação de queimação, ardência, eritema e descamação. Outros pacientes reportaram ainda dor local, rachaduras, parestesia, edema, exsudação e maceração.

No Gráfico 16 são representados os resultados de meta-análises encontrados para o desfecho segurança, demonstrando que não há diferença significativa entre as classes de antifúngicos avaliadas.

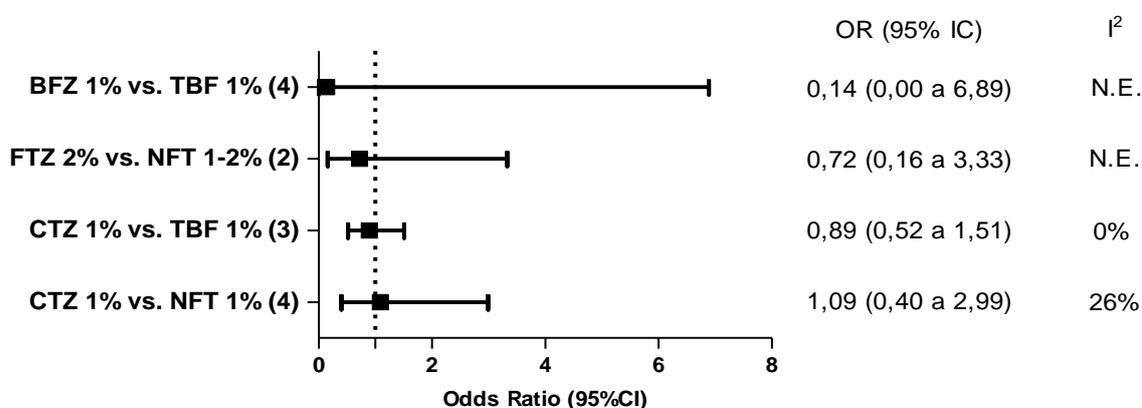


GRÁFICO 16 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: SEGURANÇA

FONTE: O autor (2011)

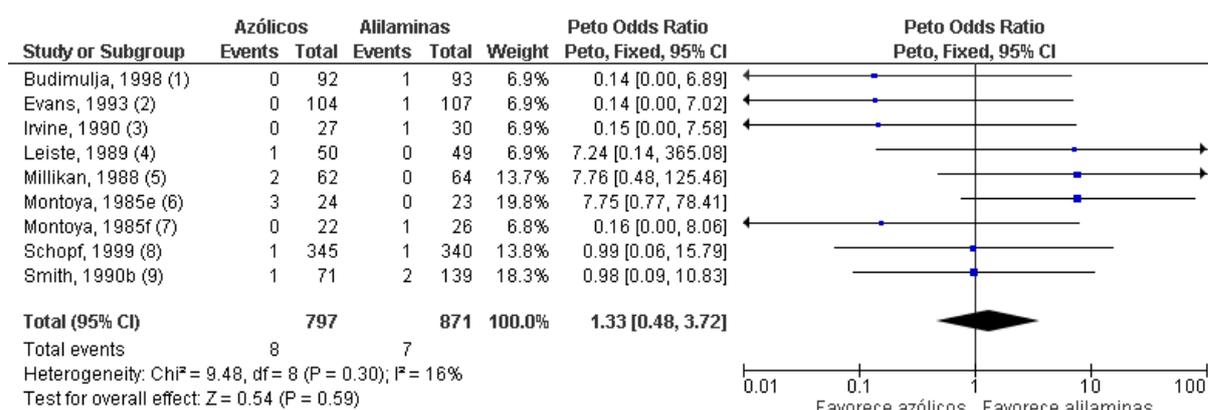
NOTA: BFZ = bifonazol; TBF = terbinafina; FTZ = fenticonazol; NFT = naftifina; CTZ = clotrimazol.

O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. Um valor de OR superior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à direita na comparação, enquanto um valor de OR inferior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à esquerda na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% e 2% com período de tratamento variando de 1 a 4 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Para as comparações efetuadas entre bifonazol e terbinafina, e entre fenticonazol e naftifina, apesar de ter sido encontrado quatro e dois estudos, respectivamente, apenas um estudo de cada comparação apresentou ocorrência de eventos adversos com ambos os fármacos. Para os demais, o número de eventos adversos observados foi zero, impossibilitando o cálculo da heterogeneidade existente entre os estudos selecionados. Para as outras comparações realizadas, a heterogeneidade mostrou-se nula ou baixa, validando os resultados obtidos.

Novamente, em nenhum estudo foi relatado evento adverso sistêmico relacionado ao tratamento. Com relação à tolerabilidade, apenas 7 pacientes necessitaram interromper o tratamento com alilaminas; 3 tratados com terbinafina e 4 com naftifina. Os eventos adversos relatados foram eritema, edema, dermatite de contato, exacerbação do prurido e descamação. Já com relação aos pacientes tratados com fármacos azólicos, 5 deles descontinuaram o tratamento com clotrimazol, 2 com econazol e 1 com fenticonazol, por apresentarem dermatite de contato, exsudação, prurido, vesículas eritematosas e sensação de queimação no sítio de aplicação dos fármacos. O Gráfico 17 indica essas interrupções do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, não sendo detectada diferença entre as classes.



- (1) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 21 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina solução 1% 1 vez ao dia por 20 dias no tratamento de dermatomicoses
- (5) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea cruris e tinea corporis
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (8) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

GRÁFICO 17 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS: TOLERABILIDADE
 FONTE: O autor (2011)

4.2.5 Azólicos versus Outros Antifúngicos Não Alilamínicos

4.2.5.1 Eficácia

4.2.5.1.1 Cura micológica ao final do tratamento

Além da comparação efetuada entre fármacos azólicos e alilamínicos, foram selecionados 10 estudos avaliando a eficácia de azólicos e de fármacos não alilaminas, a fim de estabelecer se há diferença entre estas classes no tratamento de dermatomicoses. Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi possível a realização de meta-análises condizentes às comparações efetuadas entre bifonazol e amorolfina, e entre fenticonazol e ciclopiroxolamina, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a cada par de tratamento. Nestes casos, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído.

Na Tabela 25 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e não alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada fármaco e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de *p* indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam fármacos azólicos com outros não alilamínicos.

TABELA 25 – AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

Antifúngico azólico	Antifúngico não alilamínico	N de estudos	N total	% eficácia fármaco azólico	% eficácia fármaco não alilamínico	Odds ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
Bifonazol ^a	Amorolfina ^a	1	37	63	61	1,09 (0,29 – 4,12)	0,90	N.A. ^b
Clotrimazol	Butenafina	2	94	92	93	0,86 (0,18 – 4,19)	0,85	0
Clotrimazol	Ciclopirox	6	521	78	84	0,61 (0,33 – 1,12)	0,11	29
Fenticonazol ^a	Ciclopirox ^a	1	92	100	100	Não estimado ^c	N.E. ^c	N.A. ^b
Azólicos	Outros	10	744	81	86	0,64 (0,40- 1,01)	0,05	7

Fonte: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I² não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo

^c N.E. indica que o valor de OR e de p não pôde ser estimado. Na comparação efetuada entre fenticonazol e ciclopiroxolamina, a medida de efeito não pôde ser estimada, uma vez que ambos os fármacos apresentaram uma taxa de eficácia de 100%.

*p < 0,05 = valor estatisticamente significativo.

Para o desfecho em questão, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados, nem mesmo quando os resultados de todos os estudos selecionados foram agrupados em meta-análise, o que pode ser evidenciado no Gráfico 18. Porém, apesar de não haver um nível significativo de diferença entre as classes comparadas, há uma forte tendência a favor dos outros fármacos não alilaminas, atingindo-se um valor de OR quase significativo, variando de 0,40 a 1,01. Quando expressa em termos de porcentagem de eficácia, observa-se essa superioridade dos fármacos não alilaminas (86% contra 81% dos azólicos).

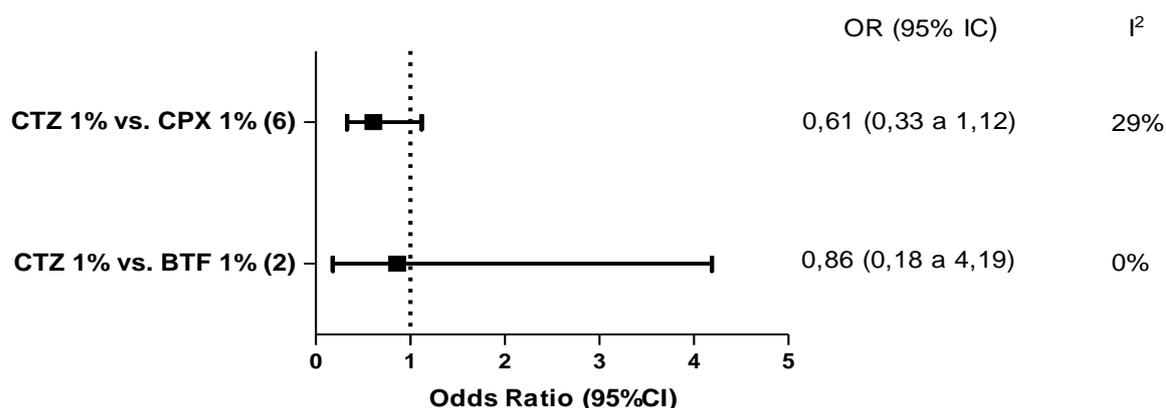


GRÁFICO 18 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO

FONTE: O autor (2011)

NOTAS: CTZ = clotrimazol; CPX = ciclopiroxolamina; BTF = butenafina

O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. O valor de OR inferior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à direita na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 1% com período de tratamento variando de 2 a 5 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

A heterogeneidade apresentou-se nula ou baixa, nas comparações em que foi possível calculá-la, validando os resultados encontrados.

4.2.5.1.2 Cura sustentada

O mesmo quantitativo de estudos avaliados no desfecho anterior, foram analisados segundo o desfecho cura sustentada. Novamente, não foi possível a realização de meta-análise da comparação efetuada entre fenticonazol e ciclopiroxolamina, por haver apenas um estudo de qualidade publicado referente a este par de tratamento. Neste caso, o valor de *odds ratio* citado corresponde ao único estudo incluído.

Na Tabela 26 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada antifúngico azólico e não alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de eficácia relativas a cada fármaco e os valores de *odds ratio*

associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho em questão. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I^2 , também é relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados da síntese de estudos que compararam fármacos azólicos com outros não alilamínicos.

TABELA 26 - AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA SUSTENTADA

Antifúngico azólico	Antifúngico não alilamínico	N de estudos	N total	% eficácia fármaco azólico	% eficácia fármaco não alilamínico	Odds ratio (95% IC)	Valor de p	I^2 (%)
Bifonazol	Amorolfina	2	245	89	89	1,11 (0,43 – 2,84)	0,83	0
Clotrimazol	Butenafina	2	83	93	95	0,92 (0,16 – 5,24)	0,92	0
Clotrimazol	Ciclopirox	5	425	83	88	0,67 (0,38 – 1,17)	0,16	0
Fenticonazol ^a	Ciclopirox ^a	1	93	96	94	1,50 (0,24 – 9,42)	0,67	N.A. ^b
Azólicos	Outros	10	845	87	90	0,79 (0,50 - 1,26)	0,33	0

Fonte: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I^2 não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo.

Para o desfecho cura sustentada, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados, indicando que o tratamento de dermatomicoses com fármacos azólicos ou outros fármacos não enquadrados na classe das alilaminas é igualmente eficaz, com relação à manutenção da cura pós terapia, evitando o aparecimento de recorrência da doença. A ausência de diferença entre as classes pode ser visualizada no Gráfico 19.

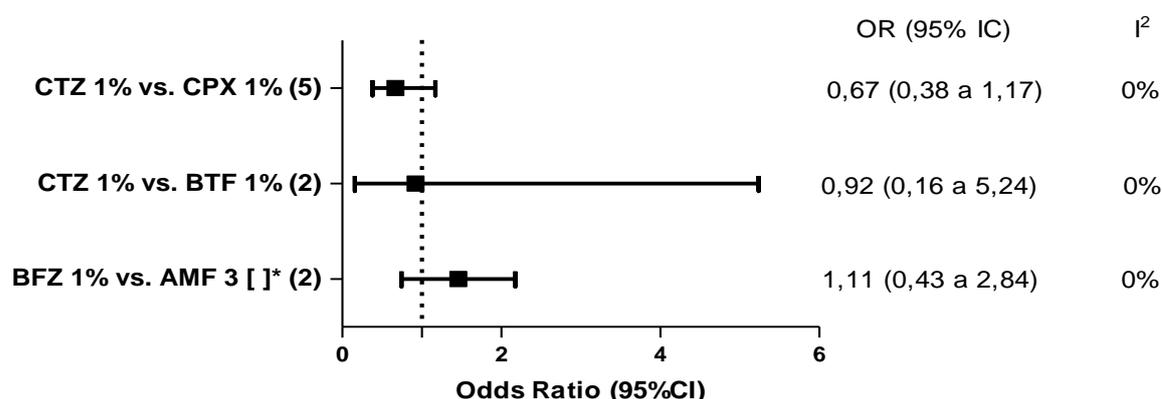


GRÁFICO 19 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTAS: *3 [] = foram avaliadas 3 concentrações diferentes de amorolfina no mesmo ensaio clínico: 0,125%; 0,25% e 0,5%.

O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. Um valor de OR superior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à esquerda na comparação, enquanto um valor de OR inferior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à direita na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 0,125%, 0,25%, 0,5% e 1% com período de seguimento variando de 2 a 4 semanas após o término da terapia. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Em todas as meta-análises realizadas, o valor de I² encontrado foi 0%, refletindo em uma alta homogeneidade entre os estudos inseridos.

4.2.5.2 Segurança e tolerabilidade

Na Tabela 27 são reportados o número de estudos encontrados comparando cada fármaco azólico e outro não alilamínico, o número amostral correspondente, as porcentagens de ocorrência de eventos adversos relativas a cada classe e os valores de *odds ratio* associado ao seu intervalo de confiança de 95%, para o desfecho segurança. O valor de p indica o nível de significância estatística encontrado. A heterogeneidade, representada pela estatística do I², também é

relatada. Adicionalmente, são apresentados os resultados obtidos com o agrupamento dos estudos comparando antifúngicos pertencentes às duas classes.

TABELA 27 - AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: SEGURANÇA

Antifúngico azólico	Antifúngico não alilamínico	N de estudos	N total	% ocorrência E.A. azólicos	% ocorrência E.A. não alilamínicos	Odds ratio (95% IC)	Valor de p	I ² (%)
Bifonazol	Amorolfina	2	263	5	3	1,76 (0,41 – 7,59)	0,45	47
Clotrimazol ^a	Butenafina ^a	1	75	16	16	0,97 (0,28 – 3,30)	0,96	N.A. ^b
Clotrimazol	Ciclopirox	6	558	1	1	1,43 (0,24 – 8,36)	0,69	24
Fenticonazol ^a	Ciclopirox ^a	1	99	2	0	7,54 (0,15 – 380,14)	0,31	N.A. ^b
Azólicos	Outros	10	995	3	2	1,38 (0,61 – 3,11)	0,44	0

Fonte: O autor (2011)

NOTA: ^a Não foi possível a realização de meta-análise por haver apenas um estudo incluído comparando os fármacos indicados

^b N.A. indica que o valor de I² não é aplicável, por haver apenas um estudo incluído, impossibilitando o seu cálculo.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para o desfecho segurança entre os fármacos avaliados. O número de eventos adversos relatados foi baixo, exceto no estudo de Ramam, 2003 (RAMAM *et al.*, 2003), em que clotrimazol e butenafina foram comparados, sendo encontrados 6 eventos adversos com o emprego de cada fármaco.

Os eventos adversos mais comumente referidos foram sensação de queimação, exacerbação do prurido, eritema, edema, exsudação e irritação, todos confinados ao sítio de aplicação dos fármacos e de natureza leve a moderada.

O estudo de Singal (SINGAL *et al.*, 2005), foi excluído da análise de segurança por reportar de forma incompleta os dados de eventos adversos observados, impedindo a sua inclusão na meta-análise. Foi notificada a ocorrência de alto risco de viés de publicação para este estudo.

No Gráfico 20 é retratada a diferença não significativa entre a segurança de fármacos azólicos e outros não alilamínicos.

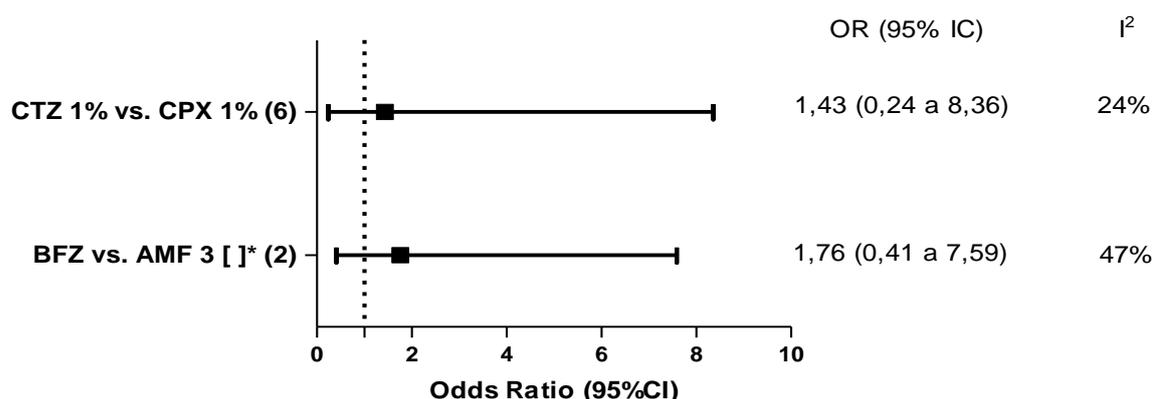


GRÁFICO 20 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: SEGURANÇA

FONTE: O autor (2011)

NOTAS: CTZ = clotrimazol; CPX = ciclopiroxolamina; BFZ = bifonazol; AMF = amorolfina

*3 [] = foram avaliadas 3 concentrações diferentes de amorolfina no mesmo ensaio clínico: 0,125%; 0,25% e 0,5%.

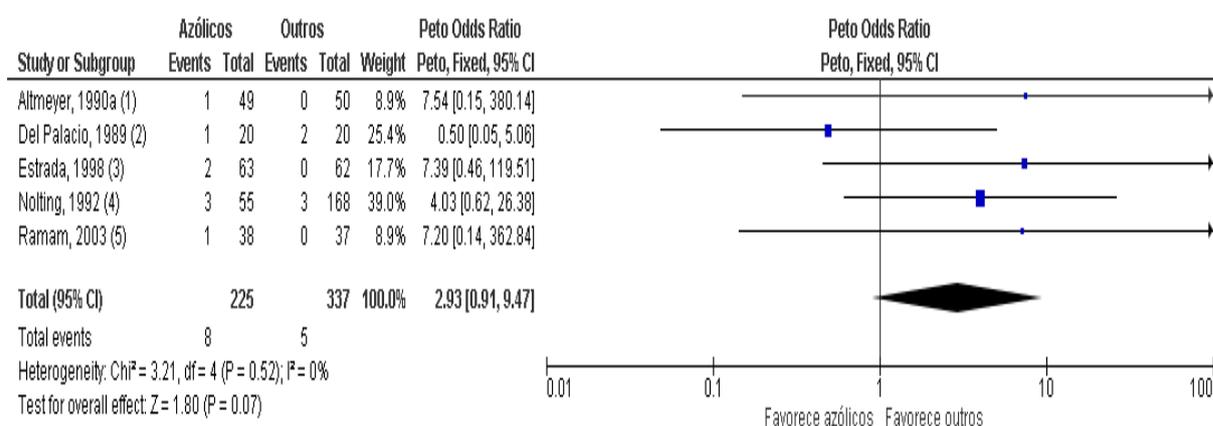
O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*odds ratio*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. Um valor de OR superior a 1 favorece o tratamento com o fármaco descrito à esquerda na comparação.

Foram consideradas qualquer forma farmacêutica de uso tópico, na concentração de 0,125%, 0,25%, 0,5% e 1% com período de tratamento variando de 2 a 5 semanas. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. À direita do gráfico são descritos os valores de OR associado ao seu IC de 95% e o valor de I², relativos a cada comparação.

Nas duas meta-análises possíveis de serem realizadas, o valor de I² encontrado variou de baixo a moderado, indicando homogeneidade entre os estudos incluídos.

Com relação à tolerabilidade, também não foi observada diferença entre as classes comparadas. No grupo tratado com antifúngicos azólicos, 8 interromperam a terapia precocemente. Destes, 4 foram tratados com bifonazol, 3 com clotrimazol e 1 com fenticonazol. Os eventos adversos foram de natureza grave e consistiram em prurido intenso, sensação de queimação, eritema, dermatite de contato e exsudação. Outro paciente referiu o aparecimento de vesículas eritematosas sobre as lesões. No grupo de pacientes tratados com antifúngicos não alilamínicos, 5 descontinuaram a terapia com amorolfina por reportarem sensação de queimação, prurido e eritema no sítio de aplicação, além de exsudação e edema.

No Gráfico 21 podem ser evidenciadas estas interrupções por intolerabilidade.



(1) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 22,5 dias versus ciclopiroxolamina solução 1% 1 vez ao dia por 21,9 dias no tratamento de dermatomicoses

(2) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 4,85 semanas versus amorolfina creme 0,5% 1 vez ao dia por 4,66 semanas no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea

(3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

(4) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 24,8 dias versus amorolfina creme 0,125%, 0,25% e 0,5% ambas 1 vez ao dia por 25,3; 26 e 25,9 dias, respectivamente, no tratamento de dermatomicoses

(5) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis

GRÁFICO 21 – META-ANÁLISE DE AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS: TOLERABILIDADE

FONTE: O autor (2011)

Pelo exposto, evidencia-se que o tratamento com diferentes classes de antifúngicos é comparável, sendo seguro e tolerável.

Na Tabela 28 são descritos os achados para os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade quando comparados antifúngicos pertencentes a diferentes classes farmacológicas.

TABELA 28 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE DIFERENTES CLASSES DE ANTIFÚNGICOS PARA OS DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Desfecho	Azólicos versus alilaminas	Azólicos versus outros
Cura Micológica ao Final do Tratamento	0,78 (0,48 a 1,24)	0,64 (0,40 a 1,01)
Cura Sustentada	0,55 (0,33 a 0,89)*	0,79 (0,50 a 1,26)
Segurança	1,04 (0,68 a 1,58)	1,38 (0,61 a 3,11)
Tolerabilidade	1,33 (0,48 a 3,72)	2,93 (0,91 a 9,47)

FONTE: O autor (2011)

NOTAS: * resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Os dados reportados são valores de OR associados ao intervalo de confiança de 95%

Para os desfechos de eficácia, um valor de OR superior a 1 favorece a classe reportada à esquerda na comparação; para os desfechos de segurança e tolerabilidade um valor de OR superior a 1 favorece a classe reportada à direita na comparação.

4.2.6 Avaliação da Eficácia de Antifúngicos versus Placebo Segundo a Dermatomicose Avaliada

Os resultados de estudos comparando qualquer antifúngico tópico, independentemente da sua classe farmacológica, com placebo, foram agrupados de acordo com a dermatomicose avaliada. Para tanto, foram empregados os resultados de eficácia obtidos segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento.

Sendo assim, os resultados de estudos avaliando o tratamento de candidíase cutânea; pitíriase versicolor; dermatofitoses, as quais englobaram tinea pedis, tinea cruris e tinea corporis, foram interpolados. Adicionalmente, visando a obtenção de um panorama global, foram agrupados os resultados de todos os estudos comparando antifúngicos tópicos com placebo no tratamento de qualquer tipo de dermatomicose.

Os resultados destas comparações podem ser evidenciados nos gráficos abaixo (Figura 6).

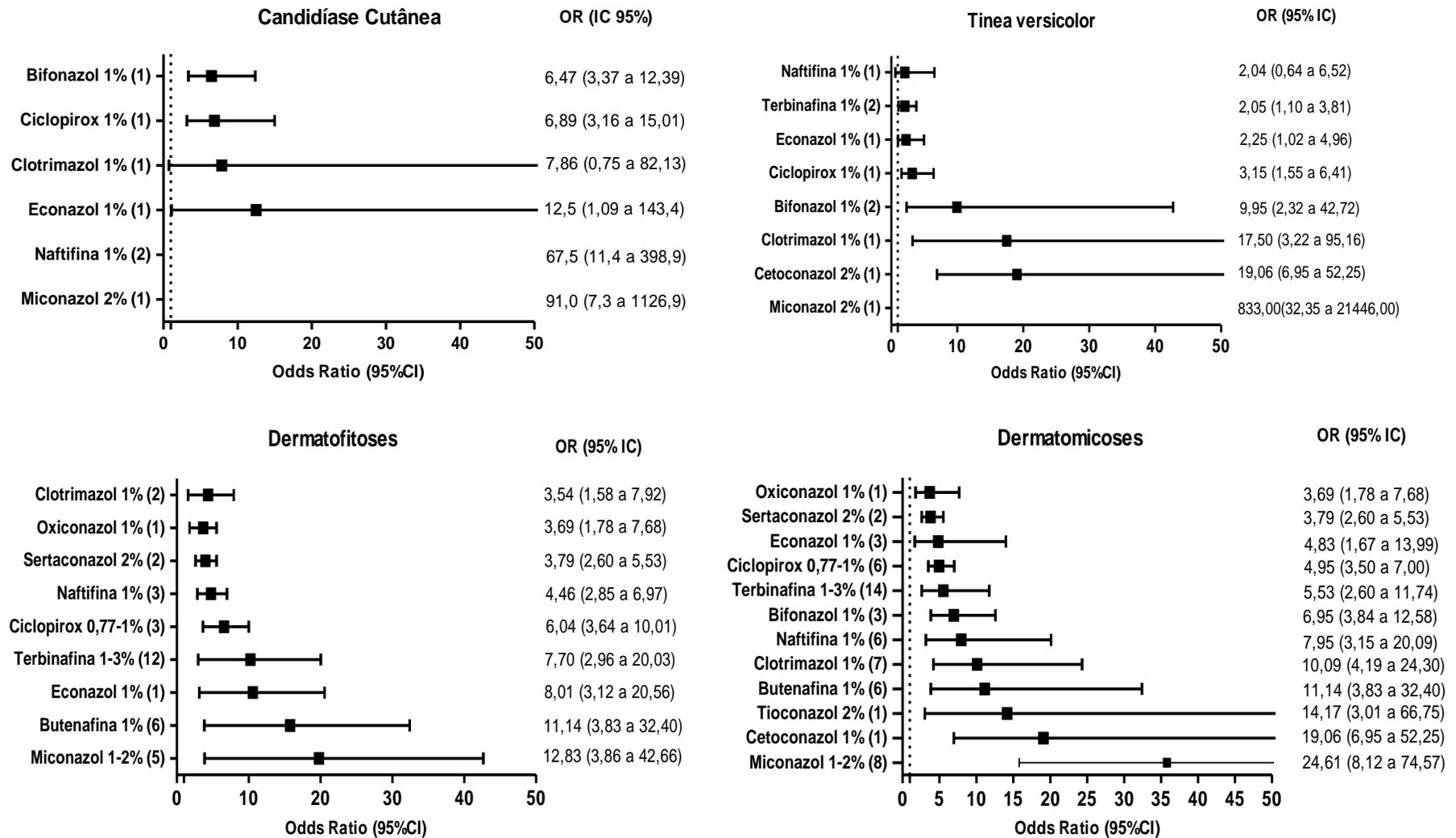


FIGURA 6 – RESULTADOS DOS ESTUDOS COMPARANDO ANTIFÚNGICOS A PLACEBO CONFORME A DERMATOMICOSE AVALIADA
 FONTE: O autor (2011)

NOTA: Além dos resultados advindos de meta-análises, também foram considerados aqueles oriundos de um único ensaio clínico, devido à escassez de estudos comparando um mesmo fármaco, ou fármacos pertencentes a uma mesma classe farmacológica, avaliando uma determinada dermatomicose.

Pelos gráficos apresentados, evidencia-se que todos os antifúngicos tópicos são superiores ao placebo, independentemente da dermatomicose avaliada. As únicas exceções encontradas foram para as comparações estabelecidas entre clotrimazol e placebo no tratamento de candidíase cutânea, e entre naftifina e placebo no tratamento de pitiríase versicolor, em que o resultado não foi estatisticamente significativo. Porém, em ambos os casos, o resultado obtido foi proveniente de um único ensaio clínico.

Ao visualizar-se os gráficos, também pode-se observar a escassez de estudos comparando um mesmo fármaco, ou fármacos pertencentes a uma mesma classe farmacológica, avaliando uma determinada dermatomicose. Essa evidência torna-se mais pronunciada quando candidíase cutânea e pitiríase versicolor são analisadas. Devido a isto, não foi possível o agrupamento dos resultados dos estudos de acordo com a dermatomicose avaliada.

4.3 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (*MIXED TREATMENT COMPARISON* – MTC)

Devido à ausência de várias comparações diretas estabelecidas entre os fármacos de interesse, foram realizadas comparações indiretas entre eles na presença de comparadores comuns a ambos. Quando existentes evidências diretas e indiretas, estas foram combinadas em uma única análise.

4.3.1 Eficácia

Os resultados de eficácia obtidos para as 105 comparações possíveis para o desfecho cura micológica ao final do tratamento e para as 120 comparações possíveis para o desfecho cura sustentada estão expressos no Quadro 4. Esta diferença no número de comparações possíveis para cada desfecho reside no fato que não foi encontrado nenhum estudo avaliando isoconazol para o desfecho cura

micológica ao final do tratamento, impossibilitando a realização de comparações com este fármaco.

CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO	AMF	0,91 0,21-3,89	0,83 0,13-5,40	1,26 0,16-10,08	1,92 0,31-11,85	2,07 0,34-12,44	1,39 0,20-9,55	0,83 0,11-6,24	1,18 0,14-9,81	0,18 0,01-5,97	1,13 0,17-7,31	1,22 0,20-7,55	3,23 0,43-24,43	2,80 0,33-23,81	0,92 0,17-5,08	4,50 0,12-169,90
	0,92 0,06-13,61	BFZ	0,91 0,28-2,93	1,38 0,31-6,09	2,11 0,71-6,31	2,27 0,80-6,45	1,52 0,43-5,42	0,91 0,22-3,68	1,29 0,28-6,03	0,20 0,01-4,75	1,24 0,38-4,02	1,34 0,45-4,01	3,55 0,87-14,47	3,08 0,65-14,62	1,01 0,41-2,48	4,94 0,17-142,31
	0,88 0,04-18,39	0,96 0,24-3,87	BTF	1,51 0,33-6,98	2,32 0,93-5,77	<u>2,49</u> <u>1,04-5,97</u>	1,67 0,53-5,26	1,00 0,27-3,69	1,42 0,26-7,76	0,22 0,01-6,44	1,36 0,48-3,81	1,47 0,58-3,77	<u>3,89</u> <u>1,05-14,47</u>	3,38 0,81-14,16	1,10 0,49-2,48	5,42 0,20-149,83
	0,82 0,03-20,29	0,09 0,16-4,99	0,94 0,15-5,70	CTL	1,53 0,36-6,56	1,64 0,42-6,42	1,10 0,23-5,40	0,66 0,12-3,73	0,94 0,28-3,13	0,14 0,00-4,81	0,90 0,19-4,14	0,97 0,22-4,25	2,57 0,45-14,67	2,23 0,35-14,11	0,73 0,18-2,94	3,58 0,11-120,29
	1,37 0,07-27,16	1,49 0,42-5,36	1,56 0,45-5,35	1,66 0,30-9,08	CPX	1,07 0,56-2,07	0,72 0,26-2,00	0,43 0,13-1,45	0,61 0,12-3,17	0,09 0,00-2,70	0,59 0,23-1,47	0,64 0,28-1,44	1,68 0,49-5,74	1,46 0,37-5,73	<u>0,48</u> <u>0,24-0,96</u>	2,34 0,09-62,42
	1,18 0,06-21,72	1,28 0,43-3,83	1,34 0,46-3,92	1,43 0,30-6,76	0,86 0,38-1,97	CTZ	0,67 0,27-1,67	0,4 0,13-1,27	0,57 0,12-2,72	0,09 0,00-2,47	0,54 0,23-1,26	0,59 0,29-1,21	1,56 0,47-5,16	1,36 0,35-5,19	<u>0,44</u> <u>0,24-0,82</u>	2,17 0,08-66,73
	1,24 0,06-26,98	1,35 0,32-5,78	1,42 0,34-5,82	1,51 0,24-9,54	0,91 0,25-3,26	1,06 0,36-3,08	ECZ	0,6 0,18-1,96	0,85 0,14-4,98	0,13 0,00-3,98	0,81 0,27-2,43	0,88 0,34-2,28	2,33 0,59-9,15	2,02 0,44-9,26	0,66 0,25-1,74	3,25 0,11-91,65
	0,28 0,01-6,98	0,31 0,06-1,70	0,32 0,05-2,05	0,35 0,04-3,01	0,21 0,04-1,19	0,24 0,05-1,22	0,23 0,04-1,41	FTZ	1,42 0,22-9,39	0,22 0,01-7,01	1,36 0,41-4,52	1,48 0,50-4,35	3,91 0,85-17,98	3,39 0,67-17,12	1,11 0,35-3,53	5,44 0,19-158,49
	0,55 0,03-10,26	0,60 0,20-1,83	0,63 0,13-3,09	0,67 0,12-3,70	0,40 0,09-1,78	0,47 0,13-1,73	0,45 0,09-2,28	1,94 0,29-13,07	FLZ	0,15 0,00-5,30	0,96 0,17-5,24	1,04 0,20-5,45	2,75 0,42-18,12	2,38 0,33-17,46	0,78 0,16-3,73	3,82 0,11-139,04
										ICZ	6,29 0,21-187,67	6,83 0,24-198,20	18,04 0,54-597,38	15,66 0,45-548,88	5,12 0,19-139,78	25,12 0,24-2604,74
	0,66 0,03-12,78	0,71 0,21-2,43	0,75 0,23-2,44	0,80 0,15-4,29	0,48 0,17-1,37	0,56 0,24-1,31	0,53 0,15-1,85	2,30 0,44-11,90	1,18 0,28-5,02		MCZ	1,09 0,43-2,72	2,87 0,85-9,69	2,49 0,68-9,09	0,81 0,36-1,85	3,99 0,17-93,92
	1,09 0,06-21,28	1,19 0,34-4,13	1,24 0,36-4,24	1,32 0,24-7,27	0,80 0,27-2,34	0,93 0,40-2,17	0,88 0,26-2,92	3,82 0,78-18,81	1,97 0,46-8,45		1,66 0,59-4,68	NFT	2,64 0,82-8,45	2,29 0,58-9,05	0,75 0,37-1,53	3,68 0,14-98,37
	2,44 0,09-68,77	2,66 0,37-18,96	2,78 0,40-191,9	2,96 0,30-28,93	1,78 0,28-11,44	2,07 0,36-12,08	1,96 0,27-14,08	8,55 0,87-83,64	4,40 0,54-36,09		3,72 0,60-22,94	2,24 0,38-13,07	OCZ	0,87 0,17-4,44	<u>0,28</u> <u>0,09-0,88</u>	1,39 0,05-42,36
	0,62 0,03-13,90	0,67 0,14-3,15	0,7 0,16-3,15	0,75 0,11-5,16	0,45 0,11-1,83	0,52 0,15-1,88	0,5 0,10-2,37	2,16 0,32-14,78	1,11 0,20-6,29		0,94 0,30-2,89	0,56 0,14-2,28	0,25 0,03-1,94	STZ	0,33 0,09-1,21	1,60 0,05-49,52
	1,17 0,06-21,72	1,27 0,42-3,88	1,33 0,43-4,11	1,42 0,27-7,41	0,85 0,31-2,34	0,99 0,44-2,23	0,94 0,28-3,16	4,1 0,78-21,46	2,11 0,53-8,32		1,78 0,71-4,45	1,07 0,41-2,81	0,48 0,08-2,73	1,9 0,51-7,05	TBF	4,9 0,19-127,06
	0,3 0,01-8,10	0,32 0,05-2,18	0,34 0,05-2,21	0,36 0,04-3,34	0,22 0,04-1,30	0,25 0,05-1,37	0,24 0,03-1,63	1,04 0,11-9,52	0,53 0,07-4,16		0,45 0,10-2,14	0,27 0,05-1,62	0,12 0,01-1,25	0,48 0,07-3,17	0,25 0,05-1,42	TCZ

CURA SUSTENTADA

QUADRO 4 - META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS: CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO E CURA SUSTENTADA

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Para ambos os desfechos de eficácia, um valor de OR maior que 1 favorece a primeira droga em ordem alfabética. Os resultados sublinhados indicam ocorrência de diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados. Como não foi encontrado nenhum estudo avaliando isoconazol para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi possível a realização de comparações com este fármaco. AMF = amorolfina; BFZ = bifonazol; BTF = butenafina; CTL = cetoconazol; CPX = ciclopirox; CTZ = clotrimazol; ECZ = econazol; FTZ = fenticonazol; FLZ = flutrimazol; ICZ = isoconazol; MCZ = miconazol; NFT = naftifina; OCZ = oxiconazol; STZ = sertaconazol; TBF = terbinafina; TCZ = tioconazol.

Pelo exposto no Quadro 4, observa-se que somente foi encontrada diferença estatisticamente significativa para o desfecho cura sustentada nas comparações estabelecidas entre butenafina e clotrimazol e entre butenafina e oxiconazol, com resultado favorável à butenafina; e nas comparações estabelecidas entre ciclopiroxolamina e terbinafina, clotrimazol e terbinafina e oxiconazol e terbinafina, favorecendo o fármaco alilamínico em todas as situações.

A presença de inconsistência na rede foi avaliada por meio da técnica de *node splitting*, sendo encontrada incoerência nos resultados obtidos por meio de comparação direta com aqueles obtidos indiretamente para as comparações efetuadas entre miconazol e placebo, sertaconazol e placebo e miconazol e sertaconazol, segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento. Os resultados da análise de inconsistência para o desfecho em questão são apresentados na Tabela 29.

TABELA 29 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO (CONTINUA)

Comparação	Direta	Indireta	Mista	p
Naftifina vs. fenticonazol	-1,52 (-4,13, 0,76)	-1,25 (-3,45, 0,90)	-1,36 (-2,98, 0,23)	0,86
Sertaconazol vs. miconazol	1,14 (-0,19, 2,51)	-1,79 (-3,61, -0,03)	0,07 (-1,07, 1,19)	0,01*
Miconazol vs. clotrimazol	0,48 (-1,17, 2,16)	0,63 (-0,38, 1,64)	0,58 (-0,27, 1,44)	0,88
Miconazol vs. fenticonazol	-1,27 (-4,42, 1,70)	-0,67 (-2,69, 1,26)	-0,86 (-2,53, 0,79)	0,74
Fenticonazol vs. econazol	21,56 (0,07, 77,74)	1,32 (-0,52, 3,22)	1,52 (-0,32, 3,39)	0,10
Cetoconazol vs. flutrimazol	-0,77 (-3,36, 1,82)	-0,11 (-2,41, 2,14)	-0,38 (-2,09, 1,32)	0,71
Tioconazol vs. placebo	2,81 (-0,01, 5,74)	3,83 (1,87, 5,86)	3,55 (1,94, 5,18)	0,56
Clotrimazol vs. bifonazol	0,75 (-1,71, 3,22)	-0,37 (-1,55, 0,78)	-0,26 (-1,37, 0,86)	0,41
Terbinafina vs. miconazol	-0,46 (-3,12, 2,20)	-0,59 (-1,59, 0,41)	-0,56 (-1,49, 0,34)	0,92
Oxiconazol vs. naftifina	-0,69 (-3,37, 1,92)	-0,86 (-3,42, 1,67)	-0,80 (-2,55, 0,95)	0,93
Econazol vs. clotrimazol	0,63 (-0,88, 2,14)	-0,81 (-2,36, 0,73)	-0,08 (-1,15, 0,99)	0,19
Fenticonazol vs. bifonazol	0,22 (-2,59, 3,11)	1,71 (-0,37, 3,93)	1,18 (-0,54, 2,95)	0,41
Terbinafina vs. clotrimazol	1,19 (-0,68, 3,11)	-0,25 (-1,13, 0,62)	0,01 (-0,78, 0,81)	0,17
Econazol vs. placebo	1,77 (0,27, 3,32)	2,40 (0,87, 3,88)	2,09 (1,03, 3,17)	0,56
Flutrimazol vs. bifonazol	0,61 (-0,67, 1,90)	0,19 (-2,07, 2,43)	0,50 (-0,63, 1,61)	0,74

TABELA 29 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO (CONCLUSÃO)

Comparação	Direta	Indireta	Mista	p
Terbinafina vs. oxiconazol	0,63 (-1,99, 3,29)	0,75 (-1,20, 2,73)	0,73 (-0,98, 2,47)	0,94
Cetoconazol vs. placebo	3,02 (0,47, 5,59)	2,21 (0,25, 4,16)	2,54 (1,00, 4,12)	0,61
Bifonazol vs. placebo	2,51 (0,86, 4,24)	2,27 (1,00, 3,52)	2,43 (1,36, 3,51)	0,81
Oxiconazol vs. placebo	1,32 (-1,16, 3,80)	1,63 (-0,83, 3,94)	1,45 (-0,22, 3,13)	0,86
Flutrimazol vs. clotrimazol	0,06 (-2,36, 2,45)	1,07 (-0,46, 2,67)	0,75 (-0,55, 2,07)	0,47
Terbinafina vs. butenafina	-0,39 (-3,26, 2,47)	-0,36 (-1,55, 0,83)	-0,28 (-1,39, 0,85)	0,98
Tioconazol vs. miconazol	1,10 (-0,74, 2,94)	0,02 (-2,85, 3,05)	0,80 (-0,77, 2,34)	0,54
Naftifina vs. econazol	0,52 (-2,00, 3,05)	0,03 (-1,33, 1,39)	0,16 (-1,04, 1,35)	0,73
Miconazol vs. placebo	3,43 (2,50, 4,42)	1,83 (0,01, 2,95)	2,74 (2,03, 3,50)	0,03*
Cetoconazol vs. clotrimazol	0,26 (-2,32, 2,78)	0,49 (-1,45, 2,52)	0,37 (-1,18, 1,92)	0,88
Placebo vs. ciclopirox	-1,65 (-2,66, -0,63)	-2,66 (-3,95, -1,35)	-2,02 (-2,83, -1,22)	0,22
Clotrimazol vs. placebo	2,70 (1,78, 3,66)	1,82 (1,09, 2,57)	2,17 (1,58, 2,79)	0,14
Butenafina vs. placebo	2,52 (1,45, 3,60)	2,53 (0,63, 4,40)	2,46 (1,51, 3,43)	1,00
Naftifina vs. placebo	2,24 (1,18, 3,31)	2,38 (1,15, 3,64)	2,25 (1,46, 3,05)	0,87
Clotrimazol vs. butenafina	-0,25 (-2,72, 2,11)	-0,31 (-1,53, 0,89)	-0,29 (-1,37, 0,77)	0,96
Clotrimazol vs. ciclopirox	-0,34 (-1,47, 0,82)	0,69 (-0,51, 1,90)	0,15 (-0,67, 0,98)	0,22
Sertaconazol vs. placebo	1,27 (-0,35, 2,86)	4,19 (2,65, 5,73)	2,81 (1,66, 4,00)	0,01*
Terbinafina vs. bifonazol	-0,25 (-2,15, 1,67)	-0,24 (-1,63, 1,11)	-0,24 (-1,37, 0,89)	1,00
Naftifina vs. clotrimazol	-0,26 (-1,56, 1,02)	0,44 (-0,71, 1,58)	0,08 (-0,78, 0,93)	0,42
Terbinafina vs. naftifina	-0,06 (-2,65, 2,51)	-0,06 (-1,09, 1,00)	-0,07 (-1,02, 0,91)	1,00
Fenticonazol vs. ciclopirox	7,48 (-32,24, 53,80)	1,56 (-0,15, 3,39)	1,58 (-0,15, 3,40)	0,77

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

*Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística.

Dessa forma, apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre nenhum dos fármacos avaliados, foi observada inconsistência nos resultados do ciclo composto por miconazol-sertaconazol-placebo, tornando-se questionável sua validade. Algumas análises de sensibilidade foram realizadas a fim

de detectar as possíveis fontes de inconsistência, incluindo o agrupamento dos estudos em subgrupos conforme o tempo de tratamento e dermatomicose avaliada.

Em uma primeira análise foram considerados apenas os estudos que avaliaram o tratamento de qualquer dermatomicose com miconazol, sertaconazol ou placebo durante o período de 28 dias, sendo excluídos aqueles que avaliaram tempos de tratamento mais curtos (DUNCAN, 1975; CULLEN, 1977; SUSILO; KORTING; STRAUSS, 2003). Com a retirada destes estudos, os resultados tornaram-se consistentes, havendo concordância entre as evidências diretas e indiretas obtidas para os pares miconazol e placebo ($p=0,05$) e miconazol e sertaconazol ($p=0,10$), permanecendo inconsistente o resultado encontrado para o par sertaconazol e placebo ($p = 0,04$).

Em uma análise posterior, estudos avaliando o tratamento de tinea pedis, dermatofitoses e dermatomicoses com miconazol, sertaconazol ou placebo foram agrupados, sendo excluídos aqueles que avaliaram candidíase cutânea (CULLEN, 1977) e pitiríase versicolor (ORTIZ LG, 1978b), por serem doenças causadas por outras espécies fúngicas. Com a retirada destes estudos, o resultado tornou-se consistente apenas para o par miconazol e placebo ($p=0,14$), permanecendo inconsistente para os demais pares avaliados ($p=0,02$ para ambos os pares).

Não houve discrepância nos estudos com relação à forma farmacêutica avaliada, sendo considerada a forma creme em todos eles, exceto no estudo de Cullen (CULLEN, 1977), no qual miconazol loção a 2% foi comparado a placebo. Como este estudo já foi retirado nas duas análises de sensibilidade citadas acima, a forma farmacêutica não deve ser a origem da inconsistência detectada entre os pares relatados.

Com relação ao desfecho cura sustentada, não foi encontrada inconsistência entre os resultados dos pares de tratamento avaliados, indicando que os resultados obtidos por meio das comparações indiretas são concordantes àqueles encontrados nas comparações diretas. Como não foram encontrados ensaios clínicos comparando ciclopiroxolamina com terbinafina e butenafina com oxiconazol, os resultados obtidos são provenientes apenas de comparações indiretas, impossibilitando a avaliação da inconsistência. Para as demais comparações, a consistência observada valida os resultados, tornando-os confiáveis.

As evidências diretas, indiretas e mistas, associadas ao valor de p , para o desfecho em questão, são representadas na Tabela 30.

TABELA 30 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO CURA SUSTENTADA (CONTINUA)

Comparação	Direta	Indireta	Mista	p
Naftifina vs. fenticonazol	0,23 (-1,27, 1,73)	-1,09 (-2,67, 0,45)	-0,40 (-1,49, 0,68)	0,23
Sertaconazol vs. miconazol	-1,10 (-3,15, 0,88)	-0,75 (-2,63, 1,04)	-0,91 (-2,26, 0,39)	0,80
Miconazol vs. clotrimazol	0,54 (-0,99, 2,09)	0,63 (-0,38, 1,64)	0,60 (-0,23, 1,46)	0,92
Miconazol vs. fenticonazol	-1,48 (-4,16, 0,86)	0,09 (-1,36, 1,53)	-0,32 (-1,57, 0,90)	0,26
Fenticonazol vs. econazol	0,97 (-0,98, 3,01)	0,21 (-1,33, 1,73)	0,52 (-0,66, 1,69)	0,54
Cetoconazol vs. flutrimazol	0,39 (-0,96, 1,73)	-2,09 (-4,84, 0,73)	-0,06 (-1,31, 1,17)	0,12
Miconazol vs. econazol	-0,20 (-2,57, 2,45)	0,27 (-0,87, 1,42)	0,19 (-0,89, 1,29)	0,72
Terbinafina vs. miconazol	-0,11 (-2,12, 1,93)	0,29 (-0,63, 1,19)	0,21 (-0,62, 1,05)	0,72
Oxiconazol vs. naftifina	-2,13 (-3,99, -0,30)	-0,13 (-1,63, 1,40)	-0,99 (-2,17, 0,16)	0,09
Econazol vs. clotrimazol	0,65 (-0,66, 2,03)	0,19 (-1,04, 1,46)	0,41 (-0,48, 1,31)	0,62
Fenticonazol vs. bifonazol	-15,04 (-68,06, 0,21)	0,36 (-1,16, 1,82)	0,09 (-1,36, 1,50)	0,05
Terbinafina vs. clotrimazol	0,92 (-0,10, 1,99)	0,77 (-0,01, 1,57)	0,82 (0,20, 1,45)	0,81
Econazol vs. placebo	2,54 (1,06, 4,09)	2,37 (1,27, 3,47)	2,46 (1,58, 3,38)	0,84
Flutrimazol vs. bifonazol	0,82 (-1,24, 2,94)	-1,50 (-3,70, 0,69)	-0,28 (-1,81, 1,26)	0,13
Terbinafina vs. placebo	2,91 (2,41, 3,43)	2,79 (2,00, 3,61)	2,87 (2,45, 3,33)	0,80
Terbinafina vs. oxiconazol	2,19 (0,30, 4,17)	1,10 (-0,13, 2,34)	1,28 (0,20, 2,43)	0,31
Cetoconazol vs. placebo	3,26 (0,35, 6,77)	2,41 (0,85, 3,94)	2,55 (1,19, 3,97)	0,61
Bifonazol vs. placebo	3,22 (1,33, 5,50)	2,80 (1,78, 3,87)	2,89 (1,95, 3,88)	0,71
Oxiconazol vs. placebo	1,91 (0,20, 3,62)	1,30 (-0,09, 2,77)	1,59 (0,48, 2,66)	0,59
Terbinafina vs. butenafina	-0,49 (-2,65, 1,58)	-0,09 (-0,95, 0,75)	-0,09 (-0,91, 0,73)	0,73
Naftifina vs. econazol	0,03 (-1,81, 1,89)	0,14 (-1,02, 1,24)	0,12 (-0,83, 1,05)	0,92
Miconazol vs. placebo	3,27 (2,05, 4,61)	2,25 (1,27, 3,24)	2,66 (1,89, 3,44)	0,20
Cetoconazol vs. clotrimazol	-0,51 (-2,33, 1,28)	1,92 (-0,18, 4,15)	0,50 (-0,83, 1,90)	0,08
Placebo vs. ciclopirox	-1,99 (-2,67, -1,29)	-2,51 (-3,64, -1,38)	-2,13 (-2,72, -1,54)	0,42
Clotrimazol vs. placebo	1,66 (0,25, 3,03)	2,04 (1,40, 2,68)	2,05 (1,48, 2,63)	0,61
Oxiconazol vs. miconazol	0,68 (-1,68, 3,33)	-1,62 (-3,07, -0,25)	-1,06 (-2,30, 0,12)	0,10
Butenafina vs. placebo	3,01 (2,24, 3,80)	2,94 (1,37, 4,77)	2,96 (2,26, 3,71)	0,95
Naftifina vs. placebo	2,37 (1,58, 3,18)	3,03 (2,01, 4,05)	2,58 (1,96, 3,22)	0,30

TABELA 30 – RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO CURA SUSTENTADA (CONCLUSÃO)

Comparação	Direta	Indireta	Mista	p
Clotrimazol vs. butenafina	-0,37 (-2,91, 2,00)	-1,00 (-1,98, -0,05)	-0,91 (-1,82, -0,04)	0,63
Clotrimazol vs. ciclopirox	-0,40 (-1,32, 0,51)	0,28 (-0,66, 1,25)	-0,08 (-0,75, 0,59)	0,30
Sertaconazol vs. placebo	1,87 (0,28, 3,50)	1,57 (-0,69, 3,76)	1,75 (0,47, 3,01)	0,82
Terbinafina vs. bifonazol	-0,08 (-1,21, 1,02)	0,14 (-1,49, 1,68)	-0,02 (-0,95, 0,89)	0,82
Naftifina vs. clotrimazol	-0,25 (-1,33, 0,85)	1,05 (0,19, 1,96)	0,53 (-0,19, 1,27)	0,06
Terbinafina vs. naftifina	0,56 (-1,40, 2,48)	0,20 (-0,55, 0,96)	0,30 (-0,42, 1,01)	0,72
Fenticonazol vs. ciclopirox	20,90 (0,60, 62,86)	0,72 (-0,53, 1,99)	0,85 (-0,37, 2,09)	0,06

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade encontrado para cada comparação.

*Um valor de $p < 0,05$ indica significância estatística.

Empregando-se placebo como comparador comum, pôde-se estabelecer um ranqueamento dos fármacos, de acordo com a taxa de sucesso alcançada. Os dados são expressos na Tabela 31 para ambos os desfechos de eficácia.

TABELA 31 – RESULTADOS DE EFICÁCIA EMPREGANDO PLACEBO COMO COMPOSTO DE REFERÊNCIA

Cura Micológica ao Final Tratamento		Cura Sustentada	
Antifúngico	OR (95% ICr)	Antifúngico	OR (95% ICr)
Fenticonazol	36,35 (7,42 - 177,99)	Isoconazol	90,50 (3,27, 2508,32)
Tioconazol	35,06 (6,91 - 177,93)	Fenticonazol	19,60 (6,38, 60,15)
Flutrimazol	18,71 (5,06 - 69,16)	Butenafina	19,52 (9,51, 40,04)
Sertaconazol	16,83 (5,23 - 54,17)	Bifonazol	17,81 (6,92, 45,86)
Miconazol	15,81 (7,59 - 32,91)	Terbinafina	17,66 (11,42, 27,31)
Cetoconazol	12,59 (2,66 - 59,54)	Amorolfina	16,20 (2,85, 92,10)
Butenafina	11,81 (4,50 - 31,00)	Miconazol	14,39 (6,70, 30,91)
Bifonazol	11,30 (3,93 - 32,46)	Flutrimazol	13,78 (2,87, 66,13)
Amorolfina	10,36 (0,57-188,89)*	Naftifina	13,25 (7,06, 24,87)
Naftifina	9,51 (4,28 - 21,10)	Cetoconazol	12,89 (3,23, 51,38)
Terbinafina	8,87 (4,60 - 17,11)	Econazol	11,69 (4,67, 29,26)
Clotrimazol	8,81 (4,82 - 16,11)	Ciclopirox	8,42 (4,68, 15,14)
Econazol	8,34 (2,87 - 24,25)	Clotrimazol	7,84 (4,43, 13,85)
Ciclopirox	7,58 (3,40 - 16,89)	Sertaconazol	5,78 (1,66, 20,10)
Oxiconazol	4,25 (0,79 - 23,03)*	Oxiconazol	5,02 (1,67, 15,11)
Isoconazol	N.A.	Tioconazol	3,60 (0,14, 92,49)*

FONTE: O autor (2011)

NOTA: * valor não estatisticamente significativo

N.A. indica que não foi encontrado nenhum estudo comparando isoconazol a outro fármaco ou placebo para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, sendo não aplicável o resultado do seu ranqueamento.

Os valores estão expressos em ordem decrescente de eficácia, sendo que valores superiores a 1 favorecem as intervenções.

Pelos resultados apresentados, observa-se que fenticonazol e isoconazol foram os fármacos que apresentaram melhor taxa de eficácia em comparação a placebo, para os desfechos cura micológica ao final do tratamento e cura sustentada, respectivamente, tendo oxiconazol e tioconazol apresentado os piores resultados para os desfechos considerados.

Também pode-se evidenciar que quando comparados amorolfina e oxiconazol a placebo no primeiro desfecho de eficácia avaliado, e tioconazol a placebo no desfecho cura sustentada, o resultado encontrado não foi estatisticamente significativo. Como não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente amorolfina e placebo, e tioconazol e placebo, para os desfechos em questão, os resultados obtidos são advindos apenas de comparações indiretas. Com relação à comparação estabelecida entre oxiconazol e placebo, somente foi encontrado um estudo clínico comparando-os diretamente, sendo, portanto, o resultado encontrado proveniente de comparação mista. Porém, apesar de não apresentarem superioridade significativa frente a placebo, não apresentaram diferença de eficácia entre os demais fármacos avaliados.

Por meio da análise combinada de comparações diretas e indiretas, obteve-se um ranqueamento dos fármacos, exibindo-se a melhor e a pior terapia, sendo encontrados os mesmos resultados que quando adotado placebo como composto de referência. Por ser evidenciada diferença de eficácia não expressiva entre os fármacos, alguns deles apresentaram a mesma probabilidade de ocupar uma determinada posição no ranking, impossibilitando uma definição robusta do ocupante de cada posição. Dessa forma, pôde-se estabelecer apenas os 5 primeiros e o último lugar para cada desfecho de eficácia avaliado.

Fenticonazol foi o fármaco que apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento (36%), segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento. Na segunda posição teve lugar o tioconazol, com 24% de probabilidade, seguido de flutrimazol na terceira posição com 16%, miconazol na quarta com 17% e sertaconazol na quinta posição, com 12% de probabilidade.

Para o desfecho cura sustentada, isoconazol apresentou-se como melhor tratamento (69% de probabilidade). Fenticonazol apresentou 17% de probabilidade de ocupar a segunda posição do ranking, tendo a amorolfina 16% de probabilidade de ocupar a mesma posição. Na terceira colocação houve empate entre bifonazol e butenafina, com 15% de probabilidade, seguido de terbinafina com 16% na quarta

posição e miconazol com 9% de probabilidade de ocupar a quinta posição. Oxiconazol e tioconazol foram os fármacos que apresentaram pior eficácia quando comparados ao demais, para os desfechos cura micológica ao final do tratamento e cura sustentada, respectivamente.

As tabelas com os dados de probabilidade de cada fármaco ocupar cada uma das posições para cada desfecho de eficácia são apresentadas nos Apêndices 7 e 8.

Nos gráficos a seguir (Figura 7), são apresentados os resultados de ranqueamento de cada fármaco para ambos os desfechos de eficácia.

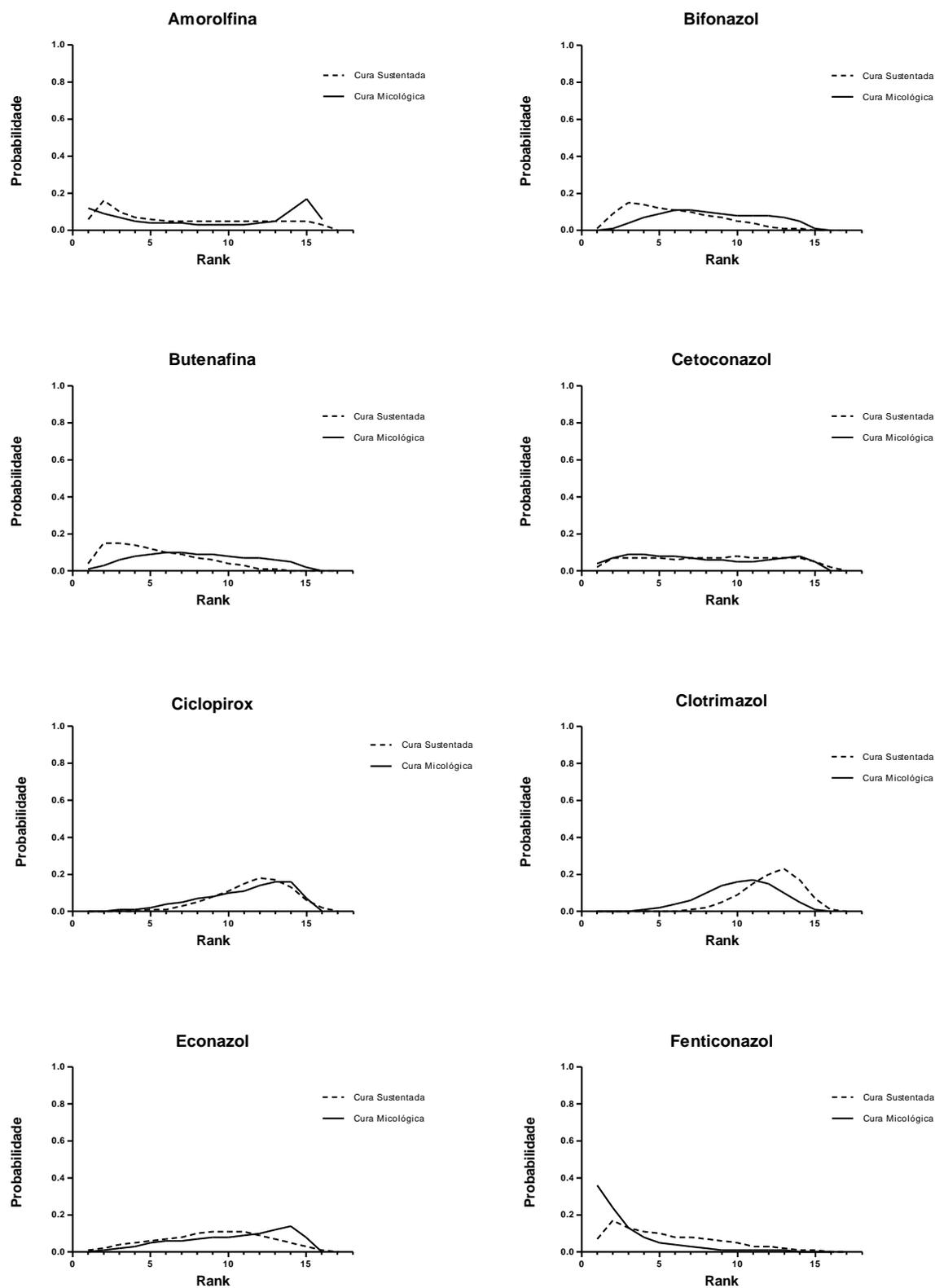


FIGURA 7 - RANQUEAMENTO DOS FÁRMACOS PARA OS DESFECHOS CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO E CURA SUSTENTADA
 FONTE: O autor (2011)

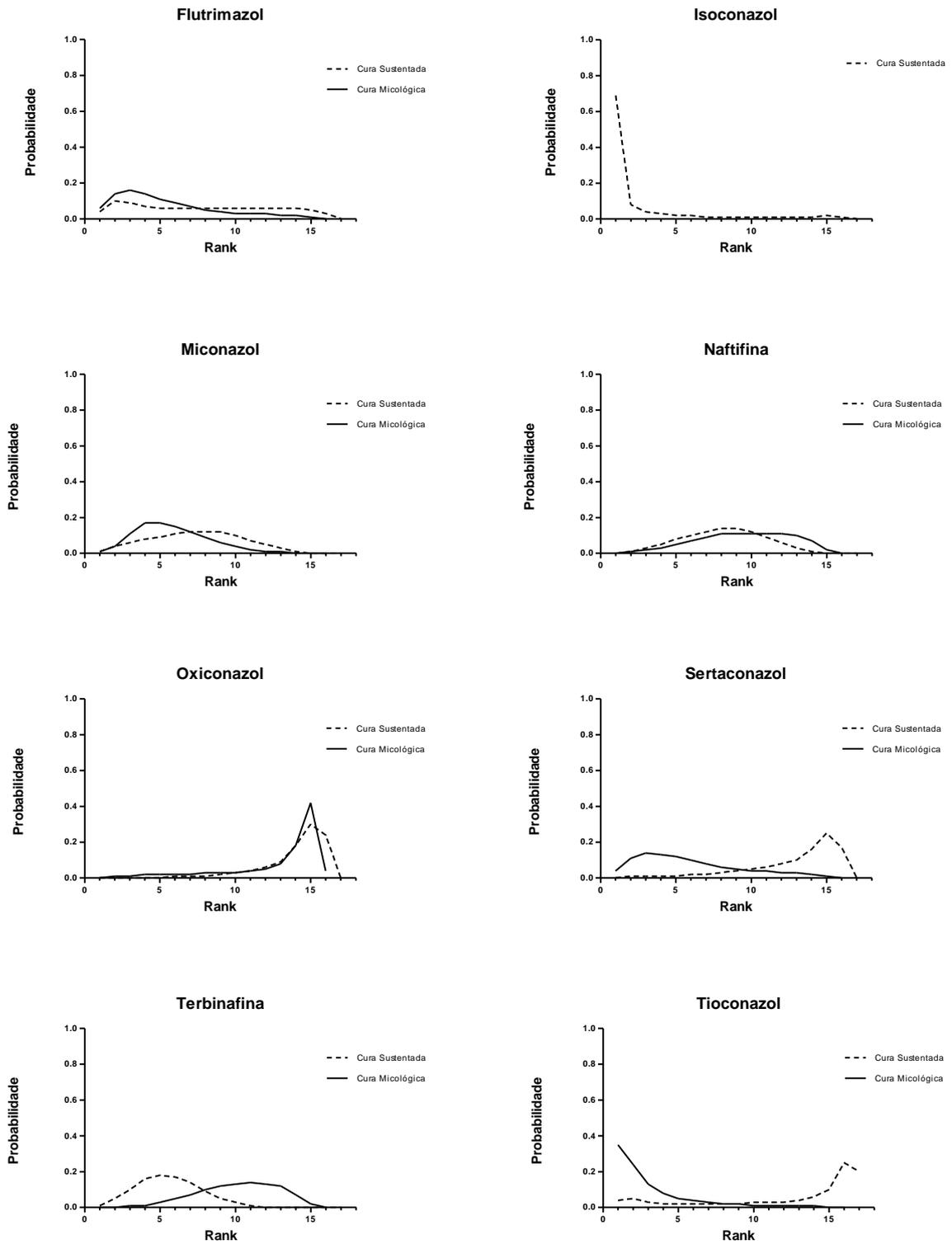


FIGURA 7 - RANQUEAMENTO DOS FÁRMACOS PARA OS DESFECHOS CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO E CURA SUSTENTADA
 FONTE: O autor (2011)

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstra que antifúngicos tópicos empregados no tratamento de dermatomicoses são superiores a placebo e que não há diferença estatisticamente significativa entre as classes farmacológicas (azólicos, alilaminas e outros) para o desfecho cura micológica ao final do tratamento. As alilaminas naftifina e terbinafina demonstraram superioridade frente a azólicos para o desfecho cura sustentada, porém os resultados da meta-análise mostram alta heterogeneidade. Fenticonazol apresentou-se como o fármaco com maior probabilidade de ser o melhor tratamento para alcance de cura micológica ao término do tratamento e isoconazol para alcance de cura sustentada.

Apesar do uso popular de antifúngicos tópicos comprovar sua utilidade na minimização dos sinais e sintomas das infecções cutâneas localizadas, cientificamente predominam incertezas com relação à melhor terapia a ser adotada em cada caso, uma vez que inexistem ensaios clínicos que comparem diversos fármacos entre si; pelo fato de boa parte dos ensaios clínicos publicados serem de pequeno porte e com placebo como comparador e pela escassez de estudos de revisão sistemática e meta-análise. Há apenas duas revisões sistemáticas com meta-análises encontradas na literatura referentes ao tratamento de dermatomicoses com antifúngicos tópicos (HART *et al.*, 1999; CRAWFORD; HOLLIS, 2007), sendo ambas limitadas ao manejo de tinea pedis, o que justifica a realização de uma revisão sistemática quantitativa que contemple todas as terapias antifúngicas tópicas empregadas no tratamento de qualquer dermatomicose.

Devido à dificuldade de interpolação, os resultados dos estudos não foram agrupados nas meta-análises conforme a dermatomicose avaliada. A dificuldade de agrupamento foi atribuída à escassez de estudos avaliando um mesmo fármaco, ou antifúngicos pertencentes a uma mesma classe farmacológica, no tratamento de uma dermatomicose específica. Como a existência de no mínimo dois estudos com desenhos metodológicos semelhantes é pré-requisito para a realização de uma meta-análise, somado ao fato que vários estudos não restringiram a sua avaliação a uma única forma de dermatomicose, optou-se por agrupar estudos que incluíssem pacientes portadores de qualquer tipo de infecção fúngica superficial.

Quando foram agrupados os resultados de estudos comparando qualquer antifúngico com placebo, segundo a dermatomicose avaliada, evidenciou-se a notória falta de estudos para comporem as meta-análises. Mesmo quando foram agrupados os resultados de todos os estudos comparando antifúngicos tópicos com placebo no tratamento de qualquer tipo de dermatomicose, observou-se que para alguns fármacos foi encontrado apenas um estudo de qualidade publicado.

Somada às justificativas metodológicas mencionadas, a inclusão de estudos nas análises estatísticas, independentemente da doença avaliada, pode ser justificada pelo fato das dermatomicoses serem muitas vezes diagnosticadas apenas clinicamente, por meio da exame física das lesões, não permitindo um diagnóstico diferencial entre elas. Adicionalmente, o tratamento de todas as dermatomicoses avaliadas, incluindo tinea pedis, cruris, corporis, versicolor e candidíase cutânea, é semelhante, consistindo no tratamento tópico com antifúngicos.

Em nossa pesquisa, 163 artigos foram avaliados na íntegra, sendo selecionados 104 para comporem as meta-análises. Dos 59 artigos excluídos, 35 foram devido ao não atendimento aos critérios de qualidade propostos por Jadad (JADAD *et al.*, 1996). No total, 15.795 pacientes foram randomicamente designados a receber placebo ou um dos 16 fármacos antifúngicos, havendo um predomínio de jovens do sexo masculino.

Com relação ao número de estudos encontrados para cada fármaco de interesse, clotrimazol e terbinafina foram os representantes mais avaliados, sendo selecionados 28 estudos para cada um deles. Em contrapartida, foram encontrados apenas 2 estudos de qualidade avaliando os fármacos amorolfina e isoconazol.

Das revisões sistemáticas publicadas relacionadas ao tratamento tópico de tinea pedis, uma foi desenvolvida por Crawford e colaboradores, em 2007. Neste estudo, não foi considerado o desfecho cura sustentada, sendo apenas feita avaliação do tratamento logo após seu término. Foram selecionados 13 ensaios clínicos comparando azólicos com placebo, os quais incluíram apenas os fármacos bifonazol, clotrimazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol e tioconazol; 11 comparando as alilaminas naftifina e terbinafina com placebo; e 10 ensaios clínicos comparando outros antifúngicos tópicos com placebo, incluindo butenafina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, tolciolato, ácido undecilênico e óleo extraído da árvore do chá (CRAWFORD; HOLLIS, 2007). Em nossa pesquisa, somente foram incluídos

butenafina e ciclopiroxolamina, uma vez que os demais não são comercializados no Brasil. Adicionalmente, o óleo foi excluído das análises, por tratar-se de produto fitoterápico.

A outra revisão sistemática foi realizada por Hart e colaboradores, em 1999, sendo selecionados para participarem das metas-análises 17 ensaios clínicos comparando azólicos com placebo e 12 comparando alilaminas com placebo. Esta revisão integrou análises de custo-efetividade aos resultados de eficácia obtidos (HART *et al.*, 1999).

Em nossa pesquisa, foram selecionados 33 ensaios clínicos comparando azólicos com placebo, 26 comparando alilaminas com placebo e 14 comparando fármacos não azólicos e não alilamínicos com placebo, sendo, portanto, encontrado um número maior de ensaios controlados por placebo que o relatado nas outras revisões sistemáticas, uma vez que foram incluídos pacientes diagnosticados com qualquer forma de dermatomicose, e não apenas tinea pedis. Os resultados de eficácia foram estatisticamente favoráveis às intervenções, independentemente do fármaco, classe farmacológica e desfecho considerado.

O tratamento com azólicos estendeu-se de 2 a 6 semanas, sendo compatível com o período de 4 a 6 semanas encontrado no estudo de Crawford. Para ambos os desfechos de eficácia avaliados, o miconazol apresentou melhor taxa de sucesso, contradizendo os resultados de Crawford (2007), em que houve evidência estatisticamente significativa da eficácia de cada azólico individualmente, exceto para o miconazol, o qual foi estudado em um grupo populacional pequeno, provendo resultados inconclusivos (CRAWFORD; HOLLIS, 2007).

Nos ensaios clínicos analisados, foi observado que a eficácia dos azólicos é proporcional ao tempo de tratamento. Taxas de cura obtidas com 4 semanas de terapia foram geralmente superiores àquelas obtidas com 2 semanas de exposição aos azólicos. Dessa forma, o protocolo de tratamento com esta classe é preconizado em 2 a 4 semanas, podendo ser estendido conforme a severidade da doença e resposta clínica do paciente.

No que se refere à terapia com alilaminas, foi encontrado em nossa pesquisa o mesmo período de tratamento de 1 a 4 semanas relatado por Crawford (CRAWFORD; HOLLIS, 2007). Tratamentos curtos de 1 a 2 semanas já demonstraram a superioridade desta classe frente ao placebo, mantendo-se o resultado favorável a ela em estudos em que o tempo de tratamento foi maior.

A alta taxa de eficácia obtida mesmo em curtos períodos de tratamento pode ser atribuída ao perfil farmacológico desta classe de antifúngicos. O mecanismo de ação primário fungicida das alilaminas, somado à sua habilidade em alcançar concentrações terapêuticas na pele em curto tempo e nesta permanecer ativa durante semanas após a administração ter sido interrompida, pelo fato de ser altamente lipofílica e queratinofílica, podem justificar o rápido início da ação e a melhora clínica e micológica continuada após o término da terapia (GUPTA *et al.*, 1998).

A vantagem do emprego de tratamentos que requeiram menor tempo de duração e menos aplicações diárias reflete no aumento da adesão terapêutica, uma vez que a terapia torna-se mais simples e conveniente. A promoção da adesão ao tratamento traduz-se em aumento da taxa de cura (FINLAY, 1999; KYLE; DAHL, 2004).

Adicionalmente, considerando-se o mecanismo fungicida e promoção do aumento da adesão, o tratamento com alilaminas reduz a ocorrência de recidivas. Este é um fator importante, uma vez que, em muitas situações, o paciente interrompe o tratamento precocemente, ao observar melhora clínica dos sinais e sintomas da doença, sem ter necessariamente ocorrido cura micológica, que consiste na erradicação do patógeno (FINLAY, 1999; KYLE; DAHL, 2004).

Villars e Jones, em 1989, desenvolveram uma pesquisa para avaliar a eficácia e tolerabilidade da terbinafina na forma de creme a 1% no tratamento de dermatomicoses, baseando-se em resultados apresentados em 27 ensaios clínicos comparando-a com placebo ou com outros antifúngicos de uso tópico. Dos 1258 pacientes avaliados nestes estudos, 70 a 90% alcançaram um tratamento efetivo, traduzido em cura global ou cura micológica com mínimos sinais e sintomas da doença, ao final do tratamento e após o período de *follow-up*. Apesar de ser frequente com o emprego de antifúngicos tópicos a recorrência da infecção após a cura, foi encontrada baixa taxa de relapso, podendo ser justificada pelo mecanismo de ação fungicida da terbinafina e não fungistático. Com relação à tolerabilidade, foi relatada a ocorrência de 2,2% de eventos adversos, destacando-se sensação de queimação local, prurido ou vermelhidão no sítio de aplicação do fármaco (VILLARS; JONES, 1989).

Comparável aos nossos achados, todos os resultados de Crawford (CRAWFORD; HOLLIS, 2007) comparando fármacos não azólicos e não alilamínicos

com placebo mostraram-se estatisticamente favoráveis ao grupo intervenção, não sendo encontrado um valor significativo apenas para o óleo da árvore do chá. Hart e colaboradores encontraram resultados similares, demonstrando a superioridade de eficácia do tolnaftato, ácido undecilênico e ciclopiroxolamina frente a placebo (HART *et al.*, 1999). Porém, para estas comparações, a força da evidência encontrada foi menor, pelo fato de ter sido selecionado menor número de ensaios clínicos, e menos participantes terem sido avaliados (HART *et al.*, 1999; CRAWFORD; HOLLIS, 2007). Em nosso estudo, embora tenha sido igualmente encontrado um número menor de ensaios clínicos para estas comparações, o total de pacientes avaliados foi próximo ao recrutado nos estudos comparando as outras classes a placebo.

Na revisão sistemática e meta-análise desenvolvida por Hu e Bigby, em 2010, foram selecionados 61 ensaios clínicos avaliando o uso de antifúngicos tópicos e orais no tratamento e prevenção de pitiríase versicolor. Novamente, foi encontrado resultado estatisticamente favorável a todos os antifúngicos tópicos avaliados em comparação a placebo (HU; BIGBY, 2010).

Como não foram encontrados estudos comparando diretamente os fármacos amorolfina, fenticonazol, flutrimazol e isoconazol com placebo, foi realizada uma meta-análise de múltiplos tratamentos para estabelecer comparações indiretas entre estes pares. Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre amorolfina e placebo, e entre oxiconazol e placebo, cuja comparação foi estabelecida diretamente em um único ensaio clínico, sendo, portanto, o resultado proveniente de uma comparação mista. Porém, em ambos os casos, o resultado, apesar de não significativo, foi favorável às intervenções. Empregando-se placebo como grupo comparador, fenticonazol foi o fármaco que apresentou maior probabilidade de ser o melhor entre todos os antifúngicos avaliados, para o desfecho em questão, e oxiconazol o pior deles.

Para o desfecho cura sustentada, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre tioconazol e placebo, comparação não estabelecida diretamente para este desfecho em nenhum estudo clínico selecionado. Adicionalmente, tioconazol ocupou a última posição no ranqueamento. O isoconazol, embora também não tenha sido comparado diretamente a placebo em nenhum estudo, quando realizada a MTC, apresentou-se expressivamente superior ao placebo, ocupando a primeira posição do *ranking*.

Devido à ausência de comparação direta estabelecida entre amorolfina, isoconazol e tioconazol com placebo, não foi possível a realização de análise de inconsistência entre estes pares, uma vez que esta avalia a coerência entre os resultados obtidos por comparação direta e indireta. Para o par oxiconazol e placebo, foi encontrada consistência no resultado, indicando que é confiável.

Dessa forma, estes resultados encontrados na MTC originados apenas de comparações indiretas podem estar enviesados, já que para ambos os desfechos de eficácia, os fármacos que ocuparam as primeiras e últimas posições do ranking não foram comparados a placebo em nenhum ensaio clínico, exceto o oxiconazol que foi comparado a placebo em um único estudo. A ausência de diferença estatisticamente significativa também foi encontrada em comparações não estabelecidas diretamente em estudos, com exceção novamente do oxiconazol.

Com relação à segurança, evidenciou-se que a terapia tópica com antifúngicos é segura e tolerável, uma vez que a diferença encontrada entre os grupos intervenção e controle não foi estatisticamente significativa na maioria dos casos, sendo encontrada em algumas situações uma maior ocorrência de eventos adversos no grupo tratado com placebo, o qual consistiu no veículo empregado nas formulações. Foi relatado apenas um evento adverso sistêmico em um paciente tratado com placebo, sendo todos os demais confinados ao sítio de aplicação das formulações e de natureza leve a moderada.

Muitas meta-análises apresentaram valores de I^2 elevados ($> 50\%$), indicando heterogeneidade entre os resultados dos estudos incluídos. Porém, após a realização de diversas análises de sensibilidade, incluindo a retirada hipotética dos estudos considerados responsáveis pela alta heterogeneidade relatada, os resultados mantiveram-se próximos aos encontrados previamente à retirada dos estudos, mantendo a sua significância estatística. Isto demonstra que a ampla variação de efeitos nos dados coletados a partir dos diversos estudos primários não alteraram a medida de efeito. Estes achados são comparáveis aos encontrados na revisão sistemática realizada por Crawford, cujas meta-análises também apresentaram heterogeneidade elevada entre os estudos selecionados (CRAWFORD; HOLLIS, 2007).

Uma grande parte dos estudos incluídos em nossa análise não proveram maiores informações sobre o método de randomização, sigilo da alocação e cegamento. Porém, apesar de ser significativa a quantidade encontrada de risco de

viés moderado, esta não é suficiente para gerar dúvidas nos resultados obtidos, uma vez que a não justificativa do processo de randomização, sigilo da alocação e cegamento, não deve ter alterado a medida de efeito encontrada. Adicionalmente, houve apenas dois estudos (HOLLMEN *et al.*, 2002; SINGAL *et al.*, 2005) com alto risco de viés para algum domínio, não enfraquecendo a confiança das evidências obtidas.

Os resultados encontrados nas meta-análises demonstraram que há evidência consistente da superioridade dos antifúngicos tópicos em relação ao placebo, independentemente da forma farmacêutica, classe farmacológica, regime terapêutico adotado e dermatomicose avaliada. Apesar de alguns resultados discrepantes encontrados na MTC, dada a força das evidências obtidas a partir de um grande número de estudos e de participantes, não é mais justificável a realização de ensaios clínicos controlados por placebo avaliando antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses, sendo recomendada apenas a realização de ensaios clínicos comparando dois tratamentos ativos. Adicionalmente, como pode ser visualizado no gráfico de publicações (Gráfico 1), a superioridade dos antifúngicos frente à placebo já vem sendo consistentemente demonstrada desde 1974.

Crawford e colaboradores, em 2008, publicaram um artigo confirmando que existe evidência suficiente para ser recomendado o abandono de ensaios controlados por placebo avaliando antifúngicos tópicos no tratamento de tinea pedis (CRAWFORD; HARRIS; WILLIAMS, 2008).

Com relação às comparações efetuadas entre as distintas classes antifúngicas, no estudo de Crawford (2007), foram selecionados 11 estudos comparando alilaminas com azólicos, sendo encontrado resultado estatisticamente favorável às alilaminas, com diferença entre as classes detectada no período de 6 semanas após o início do tratamento e mantida em períodos de seguimento mais extensos (CRAWFORD; HOLLIS, 2007).

O mesmo resultado favorecendo o emprego das alilaminas foi obtido no estudo desenvolvido por Hart (1999), sendo, porém, detectado viés de publicação. Dos 12 estudos que integraram a meta-análise, 8 favoreceram as alilaminas, sendo todos publicados em inglês. Os 4 estudos adicionais não apresentaram diferença significativa entre as classes avaliadas, sendo todos publicados em outros idiomas. Esta discrepância observada não pôde ser justificada por diferenças na qualidade

dos estudos, características dos pacientes incluídos ou influência do patrocinador (HART *et al.*, 1999).

Em nossa pesquisa, quando avaliadas segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento, foi encontrada, nas meta-análises de comparações diretas, a mesma taxa de eficácia de 81% para ambas as classes, não demonstrando superioridade das alilaminas, e assim contradizendo o *marketing* imposto pela indústria farmacêutica. Já quando avaliadas segundo o desfecho cura sustentada, foi encontrado resultado estatisticamente favorável às alilaminas, porém inconsistente, dado o alto nível de heterogeneidade entre os estudos selecionados. Quando realizada análise de sensibilidade e retirado hipoteticamente da meta-análise o estudo de Ablon (ABLON; ROSEN; SPEDALE, 1996), a heterogeneidade tornou-se moderada e a diferença entre as classes passou a ser não significativa. Na revisão sistemática desenvolvida por Hart, 1999, o mesmo estudo foi excluído das análises, por considerar um período semelhante de tratamento com azólicos e alilaminas de apenas 2 semanas, desfavorecendo os resultados obtidos com o fármaco azólico, cujo protocolo terapêutico exige maior tempo de exposição (HART *et al.*, 1999).

Quando realizadas comparações mistas na MTC, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas para o desfecho cura sustentada entre clotrimazol e terbinafina e entre oxiconazol e terbinafina, favorecendo o fármaco alilamínico. A expressiva manutenção da cura após o término da terapia pode ser justificada pelas características lipofílicas e queratinofílicas da terbinafina, permitindo que permaneça farmacologicamente ativa na pele mesmo após a suspensão do tratamento (GUPTA *et al.*, 1998). Como foi detectada consistência em toda a rede por meio da análise de *node-splitting*, para o desfecho em questão, os resultados obtidos são válidos.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, apesar de não ser detectada diferença estatisticamente significativa entre nenhum dos fármacos avaliados, foi encontrada inconsistência nos resultados de comparações diretas e indiretas do ciclo composto por miconazol, sertaconazol e placebo, colocando em dúvida sua validade. Análises de sensibilidade revelaram que o agrupamento dos estudos com características metodológicas semelhantes, como período de tratamento e dermatomicose avaliada, não tornou os resultados consistentes para todos os pares considerados (miconazol e placebo, sertaconazol e placebo e

miconazol e sertaconazol). Isso pode ser justificado pelo fato do resultado de inconsistência detectado para este “*closed loop*” estar sob influência de todos os elementos da rede. Importante destacar que o ranqueamento dos fármacos não foi alterado com a retirada dos estudos divergentes.

Devido às discrepâncias e incertezas associadas aos resultados obtidos, para uma avaliação mais consistente e fidedigna da real diferença de eficácia entre antifúngicos azólicos e alilamínicos, se faz necessária a realização de mais ensaios clínicos de qualidade.

Pelos resultados apresentados de ocorrência de eventos adversos e interrupção do tratamento devido a isto, observa-se que não há diferença na segurança e tolerabilidade de fármacos azólicos e alilamínicos, sendo ambos bastante seguros e toleráveis, com eventos adversos raros, restritos ao local de aplicação dos fármacos e de natureza leve a moderada.

Além de serem comparavelmente seguras e toleráveis, e os resultados de eficácia não demonstrarem evidência conclusiva da superioridade das alilaminas frente à classe dos azólicos, o custo do tratamento com alilaminas é relativamente superior, principalmente quando comparado ao custo dos azólicos mais comercializados, incluindo cetoconazol, clotrimazol e miconazol. Dessa forma, autores têm sugerido como estratégia mais custo-efetiva o emprego de antifúngicos azólicos como terapia de primeira linha, sendo seguidos do emprego de alilaminas apenas quando o paciente não apresentar sucesso terapêutico. Porém, para sustentar esta recomendação, há a necessidade da realização de ensaios clínicos que avaliem o real benefício que o paciente obterá com cada estratégia adotada. Estes ensaios deverão comparar a eficácia obtida com o tratamento de azólicos seguido de alilaminas com a obtida com o tratamento feito integralmente com alilaminas, devendo também responder se os pacientes que apresentarem falência terapêutica com o emprego de antifúngicos azólicos poderão alcançar a cura quando tratados com alilaminas, ou se tratam-se de pacientes portadores de espécies fúngicas resistentes a qualquer terapia tópica eleita (WILLIAMS, 1999).

Segundo dados do Consórcio Paraná Saúde (<http://www.consorcioparana.saude.com.br/>), o consumo anual de antifúngicos tópicos no estado paranaense é crescente, tendo sido adquiridas em 2009 aproximadamente 8.000 unidades/mês, em 2010, em torno de 11.000 unidades/mês, e apenas no mês de maio de 2011, 33.425 unidades de antifúngicos foram

adquiridas (Comunicação Pessoal). Adicionalmente, cabe destacar que estão presentes na Relação de Medicamentos Essenciais, RENAME, apenas os fármacos miconazol e cetoconazol. Miconazol é provido nas formas farmacêuticas de creme, loção, gel oral e pó, na concentração de 2%, sendo destinado ao tratamento de todas as dermatomicoses, exceto tinea capitis, a qual deve ser tratada com cetoconazol shampoo a 2% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Shear e colaboradores, em 1998, desenvolveram uma análise farmacoeconômica do tratamento de dermatofitoses com antifúngicos tópicos. Nesta, foi avaliado o custo do regime de tratamento, incluindo o custo da aquisição do fármaco, do cuidado médico prestado, testes laboratoriais e o custo com o manejo de eventos adversos associados ao tratamento. Análises de custo-efetividade também foram realizadas, sendo calculado o custo associado ao número de dias em que o paciente permaneceu livre da doença após o término da terapia, considerando um horizonte temporal de 6 meses. Todos os resultados obtidos sugeriram que a terbinafina representa o regime de menor custo global e que gera maior número de dias livres da doença, quando comparado à ciclopiroxolamina, clotrimazol, cetoconazol e miconazol. Dessa forma, os autores concluíram que se todos os pacientes com dermatofitoses não agressivas forem inicialmente tratados com terbinafina, os custos globais serão menores que qualquer outro regime terapêutico comparado. Porém, foram considerados os custos locais da Áustria, Alemanha e Suíça, países em que o estudo foi realizado, sendo necessária a realização de análises empregando-se os dados da economia brasileira (SHEAR *et al.*, 1998).

Sendo assim, acredita-se que a incorporação de desfechos econômicos à revisão sistemática, como a realização de análises de custo-efetividade, definirá a opção terapêutica que apresenta melhores resultados clínicos por unidade monetária investida, representando a alternativa, além de segura, mais eficaz e eficiente para cada condição clínica considerada.

Fármacos azólicos também foram comparados a outros antifúngicos não alilamínicos, como amorolfina, butenafina e ciclopiroxolamina, não sendo detectada diferença estatisticamente significativa entre eles nas meta-análises de comparações diretas. Porém, embora não significativo, o resultado de eficácia obtido ao término do tratamento com fármacos não alilamínicos foi superior ao obtido com

azólicos. A diferença foi menos expressiva quando as classes foram comparadas segundo o desfecho cura sustentada.

Quando realizada meta-análise de múltiplos tratamentos, foi detectada diferença estatisticamente significativa entre butenafina e clotrimazol e entre butenafina e oxiconazol, com resultado favorável à butenafina. Por meio da técnica de *node-splitting* foi detectada consistência na comparação estabelecida entre butenafina e clotrimazol; para a comparação entre butenafina e oxiconazol não foi possível a realização de análise de inconsistência pelo fato do resultado ser proveniente apenas de comparação indireta.

Novamente, não foi encontrada diferença na segurança e tolerabilidade do tratamento com azólicos, amorolfina, butenafina e ciclopiroxolamina, sendo todos os eventos adversos relatados locais e não graves.

Importante destacar que o quantitativo de eventos adversos citado nos estudos selecionados pode estar superestimado ou subestimado, uma vez que os eventos adversos associados ao uso de antifúngicos tópicos confundem-se com os próprios sinais e sintomas das dermatomicoses.

Apesar de fármacos alilamínicos e outros não azólicos não terem sido diretamente comparados nas meta-análises convencionais, devido à ausência de estudos, foi detectada na MTC diferença estatisticamente significativa entre ciclopiroxolamina e terbinafina, favorecendo a alilamina. Novamente, o resultado pode ser justificado pelas propriedades queratinofílicas e lipofílicas da terbinafina, mantendo a cura micológica por períodos mais extensos. Pelo fato do resultado ser proveniente apenas de comparação indireta, não foi possível a realização de análise de inconsistência.

Quando realizado ranqueamento para os desfechos de eficácia avaliados, fenticonazol apresentou-se como a terapia mais eficaz segundo o desfecho cura micológica ao final do tratamento e isoconazol a terapia que melhor sustenta a cura, evitando recidivas. Porém, isoconazol foi apenas comparado à bifonazol em um único ensaio clínico. Sendo assim, devido à escassez de estudos avaliando o isoconazol, a chance do resultado obtido estar enviesado é alta. Como fenticonazol ocupou a segunda posição do ranqueamento para o desfecho cura sustentada, pode-se estimar que é o fármaco mais eficaz, independentemente do desfecho avaliado.

6 CONCLUSÃO

Ensaio clínicos randomizados avaliando o emprego de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses vem sendo publicados há quatro décadas. Com o passar dos anos, houve uma redução no quantitativo de estudos publicados empregando placebo como comparador, sendo crescente a realização de estudos comparando tratamentos ativos. Ainda assim, o placebo permanece sendo o comparador mais frequente e a rede de evidências apresenta menos da metade (55/120) das comparações possíveis entre fármacos.

Há evidência consistente da superioridade dos antifúngicos tópicos frente ao placebo, independentemente da classe farmacológica, forma farmacêutica, regime terapêutico adotado e dermatomicose avaliada. Não há diferença significativa entre classes farmacológicas (azólicos, alilaminas e outros) para o desfecho cura micológica ao final do tratamento. Para o desfecho cura sustentada, foi encontrada superioridade das alilaminas em relação aos azólicos, entretanto a heterogeneidade entre os estudos selecionados é elevada. A ocorrência de eventos adversos durante o tratamento não difere entre todos os fármacos avaliados e o placebo e a terapia com antifúngicos tópicos mostra-se segura e bem tolerada.

A análise combinada dos dados referentes a comparações diretas e indiretas entre fármacos (MTC) mostrou ausência de superioridade entre todos os pares de tratamentos para o desfecho cura micológica ao final do tratamento. Para a cura sustentada, detectou-se diferença estatisticamente significativa entre os azólicos clotrimazol e oxiconazol com terbinafina, além de ciclopiroxolamina e terbinafina, favorecendo o fármaco alilamínico. Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre butenafina e clotrimazol e entre butenafina e oxiconazol, com resultado favorável à butenafina. Nesta análise, os fármacos amorolfina e oxiconazol não mostraram superioridade ao placebo para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, enquanto tioconazol não mostrou superioridade ao placebo para o desfecho cura sustentada. Porém, pela presença de inconsistências nas análises não justificáveis, dada a complexidade da rede, os resultados de meta-análise de múltiplos tratamentos não são conclusivos. Neste caso, o agrupamento dos estudos conforme a dermatomicose avaliada seria útil na tentativa de serem trabalhadas redes menores, e, supostamente, mais consistentes.

Na análise de ranqueamento, fenticonazol apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento para alcance de cura micológica ao término do tratamento e isoconazol para alcance de cura sustentada. Este resultado, entretanto, pode estar superestimado devido à existência de apenas um ensaio clínico avaliando isoconazol, tendo como comparador o bifonazol. Dessa forma, como fenticonazol ocupou a segunda posição do ranqueamento também para o desfecho cura sustentada, pode-se estimar que é a terapia mais eficaz dentre todas as demais.

A análise da estrutura da rede de evidências justifica a necessidade da realização de ECR que avaliem comparativamente o tratamento de dermatomicoses com antifúngicos tópicos, com foco principalmente naqueles fármacos menos estudados, destacando-se amorolfina e isoconazol. Não se justifica mais a realização de ensaios clínicos controlados por placebo para esta classe de medicamentos. Por fim, a incorporação de análises econômicas ao estudo seria desejável para determinação da estratégia terapêutica mais custo-efetiva, auxiliando o profissional de saúde na tomada de decisão com relação à adoção do tratamento mais adequado para cada condição clínica avaliada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Compêndio de Bulas de Medicamentos**. Brasília: Anvisa, 2005.

ALY, R.; FORNEY, R.; BAYLES, C. Treatments for common superficial fungal infections. **Dermatology Nursing**, v. 13, n. 2, p.91-99, 2001.

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise. In:_____. **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos – Editorial; 1998. p.40-47

BERGER, M.L.; BINGEFORS, K.; HEDBLUM, E.C.; PASHOS, C.L.; TORRANCE, G.W. **Custo em Saúde, Qualidade e Desfechos: o livro de termos da ISPOR**. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – ISPOR Brasil, 2009.

BERWANGER, O.; SUZUMURA, E.A.; BUEHLER, A.M.; OLIVEIRA, J.B. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475-480, 2007.

BORGERS, M.; DEGREEF, H.; CAUWENBERGH, G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. **Current Drug Targets**, v. 6, n. 8, p.849-862, 2005.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 138 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa nº 10 de 17 de agosto de 2009. Aprova a relação dos medicamentos isentos de prescrição que poderão permanecer ao alcance dos usuários para obtenção por meio de auto-serviço em farmácias e drogarias. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 ago. 2009.

CHAN, Y. C.; FRIEDLANDER, S. F. New treatments for tinea capitis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p.97-103, 2004.

CHARLES, A. J. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. **Dermatologic Therapy**, v. 22, p.550-559, 2009.

COOK, D. J. *et al.* Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. **Chest**, v. 102, n. 4, p.305S-311S, 1992.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p.376-380, 1997.

COOPER, N. J. *et al.* Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. **Stat Med**, v. 28, n. 14, p.1861-81, 2009.

CRAWFORD, F.; HOLLIS, S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. **Cochrane Database Systematic Review**, n. 3, p.1-157, 2007.

CRAWFORD, F.; HARRIS, R.; WILLIAMS, H. C. Are placebo-controlled trials of creams for athlete's foot still justified? **Br J Dermatol**, v. 159, n. 4, p.773-9, 2008.

DEGREEF, H. J.; DEDONCKER, P. R. Current therapy of dermatophytosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 3, p.25-30, 1994.

DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Stat Med**, v. 29, n. 7-8, p.932-44, 2010.

DONEGAN, S. *et al.* Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p.e11054, 2010.

DRAKE, L. A. *et al.* Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Pityriasis (tinea) versicolor. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. **J Am Acad Dermatol**, v. 34, n. 2, pt 1, p.287-9, 1996.

ECCLES, M.; FREEMANT LE, N.; MASON, J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. **British Medical Journal**, v. 316, n. 7140, p.1303-1309, 1998.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7121, p.1533-1537, 1997.

ELLIOTT, W. J.; MEYER, P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. **Lancet**, v. 369, n. 9557, p.201-7, 2007.

FINLAY, A. Y. Skin and nail fungi-almost beaten. **BMJ**, v. 319, n. 7202, p.71-2, 1999.

GARBER, G. An overview of fungal infections. **Drugs**, v. 61, n.1, p. 1-12, 2001.

GREEN, S. Systematic reviews and meta-analysis. **Singapore Medical Journal**, v. 46, n. 6, p.270-274, 2005.

GUPTA, A. K. *et al.* An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. **Drugs**, v. 55, n. 5, p.645-674, 1998.

GUPTA, A. K. *et al.* Optimal management of fungal infections of the skin, hair, and nails. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 5, n. 4, p.225-237, 2004.

GUPTA, A.K. *et al.* Dermatophytosis: the management of fungal infections. **Skinmed**, v. 4, n. 5, p.305-310, 2005.

GUPTA, A. K.; COOPER, E. A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. **Mycopathologia**, v. 166, n. 5-6, p.353-367, 2008.

HAINER, B. L. Dermatophyte infections. **American Family Physician**, v. 67, n. 1, p.101-108, 2003.

HARRISON, E. F. *et al.* Haloprogin: a topical antifungal agent. **Applied Microbiology**, v. 19, n. 5, p.746-750, 1970.

HART, R. *et al.* Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. **BMJ**, v. 319, n. 7202, p.79-82, 1999.

HAY, R. J. The management of superficial candidiasis. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 40, n. 6, p.35-42, 1999.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p.557-560, 2003.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011.

HU, S. W.; BIGBY, M. Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. **Arch Dermatol**, v. 146, n. 10, p.1132-40, 2010.

HUANG, D. B. *et al.* Therapy of common superficial fungal infections. **Dermatologic Therapy**, v. 17, n. 6, p.517-522, 2004.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-64, 2008.

JARA, M.; SOLEDAD QUERO, M. Treatment of superficial mycoses in children with tolciolate. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 58, n. 1, p.47-49, 1987.

JUSTO, L.P.; SOARES, B.G. de O.; CALIL, H.M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p. 242-247, 2005.

KORTING, H.C.; KIENCKE, P.; NELLES, S.; RYCHLIK, R. Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis. **American Journal Clinical Dermatology**, v. 8, n. 6, p. 357-364, 2007.

KYLE, A. A.; DAHL, M. V. Topical therapy for fungal infections. **Am J Clin Dermatol**, v. 5, n. 6, p.443-51, 2004.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 9, p.820-826, 1997.

LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. **Systematic Reviews and Meta-Analysis**. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 2008.

LOPES, A.A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 285 -288, 2000.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Stat Med**, v. 23, n. 20, p.3105-24, 2004.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Stat Med**, v. 21, n. 16, p.2313-24, 2002.

MEIS, J. F.; VERWEIJ, P. E. Current management of fungal infections. **Drugs**, v. 61, sup.1, p.13-25, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**. 4. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6954, p.597-599, 1994.

POMERANZ, A. J.; SABNIS, S. S. Tinea capitis: epidemiology, diagnosis and management strategies. **Pediatric Drugs**, v. 4, n. 12, p.779-783, 2002.

PSATY, B. M. *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. **JAMA**, v. 289, n. 19, p.2534-44, 2003.

REZABEK, G. H.; FRIEDMAN, A. D. Superficial fungal infections of the skin. Diagnosis and current treatment recommendations. **Drugs**, v. 43, n. 5, p.674-682, 1992.

RICHARDSON, M.D.; WARNOCK, D.W. **Fungal Infection: Diagnosis and Management**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. p 2-5.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: Um guia prático. **HCPA**, v. 30, n. 4, p.435-446, 2010.

SÁNCHEZ, L.A. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura. **Revista Española de Economía de la Salud**, v.1, n.1, p. 41-50, 2002.

SERRA PRAT, M.; ESPALLARGUES CARRERAS, M. Metaanálisis de ensayos clínicos. **Pharmaceutical Care España**, v. 2, p.83-92, 2000

SEVERO, L.C.; LONDERO, A.T. Micoses. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.1035-1077.

SHEAR, N. H. *et al.* Pharmacoeconomic analysis of topical treatments for tinea infections. **Int J Dermatol**, v. 37, n. 1, p.64-71, 1998.

SONG, F. *et al.* Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. **BMJ**, v. 338, n., p.b1147, 2009.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p.229-238, 235-45, 2009.

SUTTON, A. *et al.* Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 9, p.753-67, 2008.

THOMAS, B. Clear choices in managing epidermal tinea infections. **The Journal of Family Practice**, v. 52, n. 11, p.850-862, 2003.

VILLARS, V.; JONES, T. C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)--a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. **Clin Exp Dermatol**, v. 14, n. 2, p.124-7, 1989.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F.D. Condução terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

WATSON, M.C. *et al.* Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). **Family Practice**, v. 19, n. 5, p. 529-536, 2002.

WELLS, G. A. S., S.A.; CHEN, L.; KHAN, M.; COYLE, D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. **Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2009.

WILLIAMS, H. Fungal infections of skin and nails of feet. Pragmatic clinical trial is now needed. **BMJ**, v. 319, n. 7216, p.1070-1071, 1999.

ZHANG, A. Y.; CAMP, W. L.; ELEWSKI, B. E. Advances in topical and systemic antifungals. **Dermatol Clinics**, v. 25, n. 2, p.165-183, 2007.

**APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA EMPREGADAS EM CADA
BASE DE DADOS**

MEDLINE (via PUBMED)

- #1 (amorolfine OR amorolfin* OR loceryl)
- #2 (bifonazole OR bifonazol* OR mycospor)
- #3 (butenafine OR butenafin* OR mentax)
- #4 (ciclopirox OR ciclopiroxolamine OR ciclopiroxolamin* OR loprox)
- #5 (clotrimazole OR clotrimazol* OR canesten)
- #6 (econazole OR econazol* OR pevaryl)
- #7 (fenticonazole OR fenticonazol* OR lomexin)
- #8 (flutrimazole OR flutrimazol* OR mycetal)
- #9 (isoconazole OR isoconazol* OR travogen)
- #10 (ketoconazole OR ketoconazol* OR nizoral)
- #11 (miconazole OR miconazol* OR dactarin)
- #12 (naftifine OR naftifin* OR exoderil)
- #13 (oxiconazole OR oxiconazol* OR oxistat)
- #14 (sertaconazole OR sertaconazol* OR zalain)
- #15 (terbinafine OR terbinafin* OR lamisil)
- #16 (tioconazole OR tioconazol* OR trosyl)
- #17 "random* controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR random*
- #18 "vaginal" OR "vulvovaginal" OR "oropharyngeal"
- #19 (#17 AND #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)
- #20 (19 NOT 18)

COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (via COCHRANE)

- #1 amorolfine OR amorolfin* OR loceryl
- #2 bifonazole OR bifonazol* OR mycospor
- #3 butenafine OR butenafin* OR mentax
- #4 ciclopirox OR c?clop?rox or ciclopiroxolamine OR ciclopiroxolamin* OR loprox
- #5 clotrimazole OR ?lotrimazol* OR canesten
- #6 econazole OR econazol* OR pevaryl
- #7 fenticonazole OR fenticonazol* OR lomexin
- #8 flutrimazole OR flutrimazol* OR mycetal
- #9 isoconazole OR isoconazol* OR travogen
- #10 ketoconazole OR ketoconazol* OR nizoral
- #11 miconazole OR miconazol* OR dactarin
- #12 naftifine OR naftifin* OR exoderil
- #13 oxiconazole OR oxiconazol* OR oxistat
- #14 sertaconazole OR sertaconazol* OR zalain
- #15 terbinafine OR terbinafin* OR lamisil
- #16 tioconazole OR tioconazol* OR trosyl
- #17 vaginal or vulvovaginal or oropharyngeal
- #18 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 NOT #17)

IPA (via OVID)

- #1 (amorolfine OR amorolfin* OR loceryl [TIAB])
- #2 (bifonazole OR bifonazol* OR mycospor [TIAB])
- #3 (butenafine OR butenafin* OR mentax [TIAB])
- #4 (ciclopirox OR ciclopiroxolamine OR ciclopiroxolamin* OR loprox [TIAB])
- #5 (clotrimazole OR clotrimazol* OR canesten [TIAB])
- #6 (econazole OR econazol* OR pevaryl [TIAB])
- #7 (fenticonazole OR fenticonazol* OR lomexin [TIAB])
- #8 (flutrimazole OR flutrimazol* OR mycetal [TIAB])
- #9 (isoconazole OR isoconazol* OR travogen [TIAB])
- #10 (ketoconazole OR ketoconazol* OR nizoral [TIAB])
- #11 (miconazole OR miconazol* OR dactarin [TIAB])
- #12 (naftifine OR naftifin* OR exoderil [TIAB])
- #13 (oxiconazole OR oxiconazol* OR oxistat [TIAB])
- #14 (sertaconazole OR sertaconazol* OR zalain [TIAB])
- #15 (terbinafine OR terbinafin* OR lamisil [TIAB])
- #16 (tioconazole OR tioconazol* OR trosyl [TIAB])
- #17 “random* controlled trial” OR “controlled clinical trial” or random*
- #18 “vaginal” OR “vulvovaginal” OR “oropharyngeal” [TIAB]
- #19 (#17 AND #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)
- #20(19 NOT 18)

LILACS (via BVS)

Para esta base de dados apenas foram consideradas as palavras encontradas no título ou resumo

- #1 amorolfine OR amorolfina OR loceryl
- #2 bifonazole OR bifonazol OR mycospor
- #3 butenafine OR butenafina OR mentax
- #4 ciclopiroxolamine OR ciclopirox OR ciclopiroxolamina OR loprox
- #5 clotrimazole OR clotrimazol OR canesten
- #6 econazole OR econazol OR pevaryl
- #7 fenticonazole OR fenticonazol OR lomexin
- #8 flutrimazole OR flutrimazol OR mycetal
- #9 isoconazole OR isoconazol OR travogen
- #10 ketoconazole OR ketoconazol OR cetoconazol OR quetoconazol OR nizoral
- #11 miconazole OR miconazol OR dactarin
- #12 naftifine OR naftifina OR exoderil
- #13 oxiconazole OR oxiconazol OR oxistat
- #14 sertaconazole OR sertaconazol OR zalain
- #15 terbinafine OR terbinafina OR lamisil
- #16 tioconazole OR tioconazol OR trosyl
- #17 vaginal OR vulvovaginal OR oropharyngeal
- #18 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 AND NOT #17)

EMBASE (via OVID)

- #1 'amorolfine'/exp OR amorolfin* OR 'loceryl'/exp
- #2 'bifonazole'/exp OR bifonazol* OR 'mycospor'/exp
- #3 'butenafine'/exp OR butenafin* OR 'mentax'/exp
- #4 'ciclopirox'/exp OR 'ciclopiroxolamine'/exp OR ciclopiroxolamin* OR 'loprox'/exp
- #5 'clotrimazole'/exp OR clotrimazol* OR 'canesten'/exp
- #6 'econazole'/exp OR econazol* OR 'pevaryl'/exp
- #7 'fenticonazole'/exp OR fenticonazol* OR 'lomexin'/exp
- #8 'flutrimazole'/exp OR flutrimazol* OR 'mycetal'/exp
- #9 'isoconazole'/exp OR isoconazol* OR 'travogen'/exp
- #10 'ketoconazole'/exp OR ketoconazol* OR 'nizoral'/exp
- #11 'miconazole'/exp OR miconazol* OR 'dactarin'/exp
- #12 'naftifine'/exp OR naftifin* OR 'exoderil'/exp
- #13 'oxiconazole'/exp OR oxiconazol* OR 'oxistat'/exp
- #14 'sertaconazole'/exp OR sertaconazol* OR 'zalain'/exp
- #15 'terbinafine'/exp OR terbinafin* OR 'lamisil'/exp
- #16 'tioconazole'/exp OR tioconazol* OR 'trosyl'/exp
- #17 random* AND controlled AND trial OR controlled AND clinical AND trial OR random*
- #18 vaginal OR vulvovaginal OR oropharyngeal
- #19 [embase]/lim
- #20 (#17 AND #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)
- #21 (20 NOT 18)
- #22 (21 AND 19)

APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONTINUA)

Autor	Ano	Título	Motivo(s) da exclusão
Alchorne	1985	Estudo comparativo entre o tioconazol* e clotrimazol no tratamento da pitíriase versicolor	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade
Aly	1989	Ciclopirox olamine lotion 1%: bioequivalence to ciclopirox olamine cream 1% and clinical efficacy in tinea pedis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Azulay	1988	Estudo comparativo entre o oxiconazol em creme a 1% em aplicação única diária e creme de clotrimazol a 1% em duas aplicações diárias na tinea cruris e/ou corporis	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade
Bakos	1984	Eficácia e tolerância do nitrato de econazole* em micoses superficiais	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade
Balwada	1996	A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Bonifaz	2000	Comparative study between terbinafine 1% emulsion-gel versus ketoconazole 2% cream in tinea cruris and tinea corporis	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade
Brugmans	1970	Treatment of long-term tinea pedis with miconazole. Double-blind clinical evaluation	Apesar do escore de Jadad ter resultado em 3, o estudo não é randomizado
Budimulja	2002	One-week terbinafine 1% solution in pityriasis versicolor: twice-daily application is more effective than once-daily	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Clayton	1974	Clinical trial of clotrimazole in the treatment of superficial fungal infections	Comparação entre clotrimazol, pomada de Whitfield e nistatina
Clerico	1987	Efficacy and tolerance of fenticonazole versus miconazole cream	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Cordero	1992	Short-term therapy of tinea cruris/corporis with topical terbinafine	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Coutinho	1988	Estudo comparativo entre oxiconazol e miconazol no tratamento das dermatofitoses (eficácia e tolerância)	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade
David	1973	Topical clotrimazole in dermatophytosis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Deichmann	1985	Bifonazole vs. miconazole	Artigo em alemão
Del Palacio	1986	Importance of bifonazole (BAY H 4502) in the treatment of dermatomycosis	Revisão de literatura agrupando resultados de estudos não comparativos
Del Palacio	1988	Short-term treatment with ciclopirox olamine 1% for pityriasis versicolor	Compara três regimes de tratamento de uma mesma droga (ciclopiroxolamina)
Eguiguren Lira	1998	Estudio multicéntrico de eficacia comparativa y seguridad de flutrimazol crema 1 por ciento versus bifonazol crema 1 por ciento en el tratamiento de las dermatomycosis	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade. O estudo não é randomizado
El Darouti	1990	Double-blind randomized comparative study of naftifine cream and clotrimazole cream in the treatment of dermatophytosis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade. Não apresenta o número de participantes alocados em cada braço
El Darouti	1990	Naftifine cream 1% compared with miconazole cream 2% in dermatophytosis	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade. Não apresenta o número de participantes alocados em cada braço

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONTINUAÇÃO)

Autor	Ano	Título	Motivo(s) da exclusão
Elewski	1995	Long-term outcome of patients with interdigital tinea pedis treated with terbinafine or clotrimazole	Avalia apenas a taxa de recorrência nos pacientes analisados no estudo de Bergstresser <i>et al.</i> , 1993
Evans	1994	A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks, in the treatment of tinea pedis	Estudo duplicado
Faergemann	1982	Tinea versicolor: Treatment and Prophylaxis with ketoconazole	Administração da droga por via oral
Finzi	1986	A double blind evaluation of fenticonazole cream 2% and clotrimazole cream 1% in dermatomycoses	Estudo cross-over
Ganor	1977	Tinea inguinalis treated with miconazole cream: a double-blind study	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade. O estudo não é claro, inviabilizando uma extração adequada dos dados
Gibbs	1987	Comparative and non-comparative studies of the efficacy and tolerance of tioconazole cream 1% versus another imidazole and/or placebo in neonates and infants with candidal diaper rash and/or impetigo	Revisão de literatura agrupando resultados de 11 estudos que avaliaram uso de terapia antifúngica no tratamento de dermatite de fraldas com ou sem envolvimento fúngico
Greer	1988	Topical ketoconazole treatment of cutaneous candidiasis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Grigoriu	1983	Double-blind comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole base 1% and econazole nitrate 1% creams in the treatment of patients with fungal infections of the skin or erythrasma	Foram incluídos pacientes portadores de eritrasma, não sendo possível extrair apenas os dados relativos às dermatomicoses
Hira	1985	Econazole 1% in the treatment of pityriasis versicolor in Zambia	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade Não há grupo controle
Jordon	1990	Once-daily naftifine cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Kamalam	1980	Clotrimazole and Econazole in Dermatophytoses (A Double-Blind Study)	Seu objetivo central é avaliar o período necessário para se atingir a cura micológica ou clínica com as drogas, não sendo reportados resultados claros de cura
Keczkes	1975	Topical treatment of dermatophytoses and candidoses	Comparação entre clotrimazol, tolnaftato e nistatina
Klaschka	1986	Treatment of Dermatomycoses. Comparison of the Efficacy of Miconazole and Oxiconazole Cream Following a One Application Daily Regimen	Artigo em alemão
Leris	1995	Profile of a new topical antimycotic, flutrimazole	Revisão de literatura, feita uma recompilação de resultados obtidos a partir de diferentes estudos

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONTINUAÇÃO)

Autor	Ano	Título	Motivo(s) da exclusão
Lestienne	1982	Double blind comparison of Econazole spray powder and placebo as therapy and prophylaxis of athlete's foot	Uso de pré-tratamento com a droga ativa, enviesando os resultados obtidos no estudo
Mackie	1979	Topical miconazole cream in infantile napkin dermatitis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Macotella-Ruiz	1975	Double blind study with aerosol BAY-b-5097 (clotrimazol) in patients with tinea pedis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Mena - Cedillos	1998	Estudio comparativo entre terbinafina en crema contra ketoconazol en crema; eficacia y tolerancia en el tratamiento de la candidiosis de la zona del pañal en lactantes	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Oliveira	1984	Tratamento das micoses superficiais pelo econazol	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade
Oyeka	1992	Isoconazole nitrate versus clotrimazole in foot and nail infections due to <i>Hendersonula toruloidea</i> , <i>Scytalidium hyalinum</i> and dermatophytes.	Não reporta de forma separada os resultados das infecções nos pés e nas unhas dos pés (onicomicose)
Pariser	1994	Oxiconazole nitrate lotion, 1 percent: an effective treatment for tinea pedis	A expressão dos resultados de eficácia é apenas qualitativa e os resultados de segurança não são claros
Ramelet	1987	One daily application of oxiconazole cream is sufficient for treating dermatomycoses	Compara dois regimes de tratamento de uma mesma droga (oxiconazol)
Rathi	2001	Comparative efficacy of 1% terbinafine hydrochloride and 1% butenafine hydrochloride cream in the treatment of tinea cruris	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade. Os resultados são reportados como faixas de valores
Reinel	1985	Local therapy of dermatomycoses. A compüarison of Miconazol- and Bifonazol-Crème	Artigo em alemão
Roberts	1985	A comparative study of once daily bifonazole cream versus twice daily miconazole cream in the treatment of tinea pedis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Rodríguez	1990	Bifonazol una nueva alternativa en el tratamiento de las tiñas de diferente localización	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Saul	1990	Bifonazole in the treatment of tinea corporis and tinea cruris	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Savin	1994	Efficacy of terbinafine 1% cream in the treatment of moccasin-type tinea pedis: Results of placebo-controlled multicenter trials	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Sharma	1993	Comparative study of topical imidazoles in dermatophytosis	Escore Jadad = 0 Estudo de baixa qualidade
Smith	1974	Topical clotrimazole in dermatophytosis in a prison environment	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Súchil Villegas	1987	Eficacia y tolerancia de oxiconazol en dermatofitosis	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade
Torok	1993	Double-blind comparative examination of ketoconazole 1% cream and clotrimazole 2% ointment in superficial dermatomycosis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade O estudo não deixa claro se houve randomização

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONCLUSÃO)

Autor	Ano	Título	Motivo(s) da exclusão
Vander Ploeg	1984	A new topical antifungal drug: tioconazole	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Vannini	1988	New therapeutic approach in skin mycoses: a comparative trial once versus twice daily application of fenticonazole in comparison to miconazole	Inclui pacientes com diagnóstico de onicomicose
Vena	1983	Efficacy and safety of bifonazole (BAYh4502) in patients with pityriasis versicolor and tinea cruris	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade. Não há grupo controle no tratamento de pacientes com pitiríase versicolor
Wagner	1987	Oxiconazol in dermatomycosis - A double blind, randomized comparison with bifonazol	Artigo em alemão
Wang	2001	A multicenter, randomized, double blind, controlled clinical trial of the 1% terbinafine cream in the treatment of superficial mycoses	Artigo em japonês
White	1990	Successful treatment of chronic tinea pedis and tinea manuum with Lamisil (terbinafine).	Administração da droga por via oral
Zaias	1993	Efficacy of a 1-week, once-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of tinea cruris and tinea corporis	Escore Jadad = 2 Estudo de baixa qualidade
Zaias	1977	Superficial mycoses - Treatment with a new, broad - spectrum antifungal agent: 1% clotrimazole solution	Escore Jadad = 1 Estudo de baixa qualidade. Revisão de literatura, sendo feita uma recompilação de resultados obtidos a partir de diferentes estudos

FONTE: O autor (2011)

**APÊNDICE 3 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS
META-ANÁLISES**

- 1 DEL PALACIO-HERNANZ, A. *et al.* A clinical double-blind trial comparing amorolfine cream 0.5% (RO-14-4767) with bifonazole cream 1% in the treatment of dermatomycoses. **Clin Exp Dermatol**, v. 14, n. 2, p.141-4, 1989.
- 2 NOLTING, S. *et al.* Double-blind comparison of amorolfine and bifonazole in the treatment of dermatomycoses. **Clin Exp Dermatol**, v. 17, suppl. 1, p.56-60, 1992.
- 3 ALOMAR, A. *et al.* Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a multicentre, double-blind, randomized, comparative clinical trial with bifonazole 1% cream. Efficacy of flutrimazole 1% dermal cream in dermatomycoses. Catalan Flutrimazole Study Group. **Dermatology**, v. 190, n. 4, p.295-300, 1995.
- 4 ASTE, N. *et al.* Double-blind study with fenticonazole or bifonazole lotions in pityriasis versicolor. **Int J Clin Pharmacol Res**, v. 8, n. 4, p.271-3, 1988.
- 5 ASTE, N. *et al.* Clinical efficacy and tolerability of terbinafine in patients with pityriasis versicolor. **Mycoses**, v. 34, n. 7-8, p.353-7, 1991.
- 6 BUDIMULJA, U. Terbinafine 1% cream vs. bifonazole 1% cream in the treatment of tinea cruris. **International Journal of Dermatology**, v. 37, n. 11, p.871-873, 1998.
- 7 DEL, P. *et al.* A double-blind, randomized comparative trial: flutrimazole 1% solution versus bifonazole 1% solution once daily in dermatomycoses. **Mycoses**, v. 38, n. 9-10, p.395-403, 1995.
- 8 GONZÁLEZ, M. I. D. *et al.* Estudio comparativo entre dos antimicóticos tópicos: isoconazol 1 y bifonazol 1 administrados una vez al día. **Dermatol. venez.**, v. 27, n. 3/4, p.57-9, 1989.
- 9 JUNG, E. G. *et al.* Fenticonazole cream once daily in dermatomycosis, a double-blind controlled trial versus bifonazole. **Dermatologica**, v. 177, n. 2, p.104-8, 1988.
- 10 LALOSEVIC, J. *et al.* Bifonazole cream in the treatment of superficial candidosis. A double-blind comparative study. **Dermatologica**, v. 169, suppl. 1, p.99-106, 1984.
- 11 MORA, R. G.; GREER, D. L. Comparative efficacy and tolerance of 1% bifonazole cream and bifonazole cream vehicle in patients with tinea versicolor. **Dermatologica**, v. 169, suppl. 1, p.87-92, 1984.
- 12 PEREDA, J. *et al.* Efficacy of flutrimazole 1% powder in the treatment of tinea pedis. **Mycoses**, v. 46, n. 3-4, p.126-31, 2003.
- 13 SANCHEZ CARAZO, J. L. *et al.* A comparative study of Terbinafine versus Bifonazol 1% cream in a daily single dose in tinea pedis. **Actas Dermato-Sifiliográficas**, v. 85, n. 5, p.388-394, 1994.
- 14 SEGAL, R. *et al.* Treatment of pityriasis versicolor with bifonazole shampoo: A randomized double-blind study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 10, n. 3, p.185-188, 1999.

- 15 WAHID, Z.; BUTT, J.; NISHTAR, R. Multicentre double-blind study of efficacy and safety of terbinafine 1% cream compared with bifonazole 1% cream in patients with tinea pedis moccasin type. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 8, n. 4, p.225-227, 1997.
- 16 GREER, D. L. *et al.* A randomized trial to assess once-daily topical treatment of tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent. **J Am Acad Dermatol**, v. 37, n. 2, pt 1, p.231-5, 1997.
- 17 LESHER J.L, JR. *et al.* Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: A multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 2, p.S20-S24, 1997.
- 18 RAMAM, M. *et al.* Randomised controlled trial of topical butenafine in tinea cruris and tinea corporis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 69, n. 2, p.154-158, 2003.
- 19 REYES, B. A. *et al.* Butenafine, a fungicidal benzylamine derivative, used once daily for the treatment of interdigital tinea pedis. **International Journal of Dermatology**, v. 37, n. 6, p.450-453, 1998.
- 20 SAVIN, R. *et al.* One-week therapy with twice-daily butenafine 1% cream versus vehicle in the treatment of tinea pedis: a multicenter, double-blind trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 36, n. 2, pt 1, p.S15-9, 1997.
- 21 SINGAL, A. *et al.* Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. **J Dermatolog Treat**, v. 16, n. 5-6, p.331-5, 2005.
- 22 SYED, T. A. *et al.* Butenafine 1% versus terbinafine 1% in cream for the treatment of tinea pedis. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. **Clinical Drug Investigation**, v. 19, n. 6, p.393-397, 2000.
- 23 TSCHEN, E. *et al.* Treatment of interdigital tinea pedis with a 4-week once-daily regimen of butenafine hydrochloride 1% cream. **J Am Acad Dermatol**, v. 36, n. 2, pt 1, p.S9-14, 1997.
- 24 DEL PALACIO, A. *et al.* Topical treatment of dermatophytosis and cutaneous candidosis with flutrimazole 1% cream: double-blind, randomized comparative trial with ketoconazole 2% cream. **Mycoses**, v. 42, n. 11-12, p.649-55, 1999.
- 25 LANGE, D. S. *et al.* Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 39, n. 6, p.944-50, 1998.
- 26 SAVIN, R. C.; HORWITZ, S. N. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor. **J Am Acad Dermatol**, v. 15, n. 3, p.500-3, 1986.

- 27 SUSCHKA, S.; FLADUNG, B.; MERK, H. F. Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. **Mycoses**, v. 45, n. 3-4, p.91-6, 2002.
- 28 ALTMAYER, P. *et al.* Effect of fenticonazole spray in cutaneous mycosis: a double-blind clinical trial versus cyclopyroxolamine spray. **J Int Med Res**, v. 18, n. 1, p.61-7, 1990.
- 29 ALY, R. *et al.* Ciclopirox gel in the treatment of patients with interdigital tinea pedis. **International Journal of Dermatology**, v. 42, suppl. 1, p.29-35, 2003.
- 30 BAGATELL, F. K.; BOGAERT, H.; CULLEN, S. I. Evaluation of a new antifungal cream, ciclopirox olamine 1% in the treatment of cutaneous candidosis. **Clinical therapeutics**, v. 8, n. 1, p.41-48, 1985.
- 31 BOGAERT, H. *et al.* Multicentre double-blind clinical trials of ciclopirox olamine cream 1% in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. **J Int Med Res**, v. 14, n. 4, p.210-6, 1986.
- 32 CULLEN, S. I.; FROST, P.; JACOBSON, C. Treatment of tinea versicolor with a new antifungal agent, ciclopirox olamine cream 1%. **Clinical therapeutics**, v. 7, n. 5, p.574-583, 1985.
- 33 ESTRADA, R. *et al.* Ciclopiroxolamine 1% cream vs clotrimazol 1% cream in tinea pedis. Comparative, double blind, multicentric and randomized study. **Dermatologia Revista Mexicana**, v. 42, n. 5, p.195-202, 1998.
- 34 GUPTA *et al.* Evaluation of the efficacy of ciclopirox 0.77% gel in the treatment of tinea pedis interdigitalis (dermatophytosis complex) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. [Miscellaneous Article]. **International Journal of Dermatology July**, v. 44, n. 7, p.590-593, 2005.
- 35 KLIGMAN, A. M.; BOGAERT, H.; CORDERO, C. Evaluation of ciclopirox olamine cream for the treatment of tinea pedis: Multicenter, double-blind comparative studies. **Clinical therapeutics**, v. 7, n. 4, p.409-417, 1985.
- 36 SEHGAL, V. N. Ciclopirox: a new topical pyrodonium antimycotic agent. A double-blind study in superficial dermatomycoses. **Br J Dermatol**, v. 95, n. 1, p.83-8, 1976.
- 37 TARLE, S. F. A comparative double-blind study with the cream preparations of ciclopirox and clotrimazol in the treatment of superficial mycoses. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 37, n. 6, p.316-321, 1980.
- 38 BERGSTRESSER, P. R. *et al.* Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital tinea pedis: a multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens. **J Am Acad Dermatol**, v. 28, n. 4, p.648-51, 1993.

- 39 BINET, O. *et al.* Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicentre, double-blind, comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. Flutrimazole Study Group. **Mycoses**, v. 37, n. 11-12, p.455-9, 1994.
- 40 CLAYTON, Y. M.; KNIGHT, A. G. A clinical double-blind trial of topical miconazole and clotrimazole against superficial fungal infections and erythrasma. **Clin Exp Dermatol**, v. 1, n. 3, p.225-32, 1976.
- 41 CULLEN, S. I.; REX, I. H.; THORNE, E. G. A comparison of a new antifungal agent, 1 percent econazole nitrate (Spectazole(registered trademark)) cream versus 1 percent clotrimazole cream in the treatment of intertriginous candidosis. **Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental**, v. 35, n. 4, p.606-609, 1984.
- 42 EVANS, E. G. *et al.* Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis. **BMJ**, v. 307, n. 6905, p.645-7, 1993.
- 43 FREDRIKSSON, T. Topical treatment of superficial mycoses with clotrimazole. **Postgrad Med J**, v. 50, suppl. 1, p.62-4, 1974.
- 44 FREDRIKSSON, T. Treatment of dermatomycoses with topical econazole and clotrimazole. **Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental**, v. 25, n. 5, p.590-594, 1979.
- 45 IRVINE, C.A.; KENILWORTH, N.J.. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis. Naftifine Podiatric Study Group. **J Am Podiatr Med Assoc**, v. 80, n. 6, p.314-8, 1990.
- 46 KORTING, H. C.; KLOVEKORN, W.; KLOVEKORN, G. Comparative efficacy and tolerability of econazole liposomal gel 1%, branded econazole conventional cream 1% and generic clotrimazole cream 1% in tinea pedis. **Clinical Drug Investigation**, v. 14, n. 4, p.286-293, 1997.
- 47 LABEL, M. G.; KHASKI, S. V. Estudio comparativo entre clotrimazol y miconazol en crema, en dermatomycosis. **Rev. argent. dermatol**, v. 66, n. 3, p.234-8, 1985.
- 48 MONTOYA, F.; VÉLEZ, H. Evaluación terapéutica de naftifine en pacientes con dermatofitosis y pitiriasis versicolor. **Acta méd. colomb**, v. 10, n. 2, p.79-94, 1985.
- 49 PATEL, A. *et al.* Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole. **Australas J Dermatol**, v. 40, n. 4, p.197-200, 1999.
- 50 SCHOPF, R. *et al.* Efficacy and tolerability of terbinafine 1% topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1% topical solution in the treatment of interdigital tinea pedis: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial. **Mycoses**, v. 42, n. 5-6, p.415-20, 1999.
- 51 SMITH, E. B.; GRAHAM, J. L.; ULRICH, J. A. Topical clotrimazole in tinea pedis. **Southern Medical Journal**, v. 70, n. 1, p.47-48, 1977.

- 52 SMITH, E. B. *et al.* Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. **J Am Acad Dermatol**, v. 22, n. 6, pt 1, p.1116-7, 1990.
- 53 SPIEKERMANN, P. H.; YOUNG, M. D. Clinical evaluation of clotrimazole. A broad-spectrum antifungal agent. **Arch Dermatol**, v. 112, n. 3, p.350-2, 1976.
- 54 DAILY, A. D. *et al.* Econazole nitrate (Spectazole) cream, 1 percent: a topical agent for the treatment of tinea pedis. **Cutis**, v. 35, n. 3, p.278-80, 1985.
- 55 MILLIKAN, L. E. *et al.* Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. **J Am Acad Dermatol**, v. 18, n. 1, pt 1, p.52-6, 1988.
- 56 ODEH, F. *et al.* A double-blind clinical trial with a single daily application of fenticonazole lotion versus econazole lotion in patients with cutaneous mycosis. **Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental**, v. 47, n. 1, p.22-31, 1990.
- 57 QUINONES, C. A. Tinea versicolor: new topical treatments. **Cutis**, v. 25, n. 4, p.386-8, 1980.
- 58 VICIK, G. J. *et al.* A new treatment for tinea versicolor using econazole nitrate 1.0 percent cream once a day. **Cutis**, v. 33, n. 6, p.570-1, 1984.
- 59 ATHOW-FROST, T. A. *et al.* Clinical evaluation of fenticonazole cream in cutaneous fungal infections: a comparison with miconazole cream. **Curr Med Res Opin**, v. 10, n. 2, p.107-16, 1986.
- 60 ALTMAYER, P. *et al.* A double-blind clinical trial of fenticonazole cream versus naftifine cream applied once daily in patients with cutaneous mycosis. **Curr Ther Res Clin Exp**, v. 47, n. 1, p.32-42, 1990.
- 61 LEISTE, D. *et al.* A double-blind clinical trial of fenticonazole (2%) spray versus naftifine (1%) spray in patients with cutaneous mycoses. **Curr Med Res Opin**, v. 11, n. 9, p.567-75, 1989.
- 62 RIGOPOULOS, D. *et al.* Flutrimazole shampoo 1% versus ketoconazole shampoo 2% in the treatment of pityriasis versicolor. A randomised double-blind comparative trial. **Mycoses**, v. 50, n. 3, p.193-5, 2007.
- 63 CESAR FILHO, T. F. *et al.* Nitrato de isoconazol x tioconazol em micoses superficiais: estudo multicêntrico. **An. bras. dermatol**, v. 65, n. 6, p.323-8, 1990.
- 64 ALOMAR, C. *et al.* Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. **Arzneimittelforschung**, v. 42, n. 5A, p.767-73, 1992.

- 65 ARREAZA DE ARREAZA, F.; DIAZ DE TORRES, E.; BRICENO MAAZ, T. Double-blind comparison of oxiconazole with miconazole for efficacy and local tolerance in patients with cutaneous mycoses. **Medicina Cutánea Ibero-latino-americana**, v.12, n. 1, p.57-61, 1984.
- 66 CLAYTON, Y. M. *et al.* Double blind comparison of the efficacy of tioconazole and miconazole for the treatment of fungal infection of the skin or erythrasma. **Clinical & Experimental Dermatology**, v.7, n. 5, p.543-549, 1982.
- 67 CULLEN, S. I. Cutaneous candidiasis: Treatment with miconazole nitrate. **Cutis**, v. 19, n. 1, p.126-129, 1977.
- 68 DUNCAN, W. C. Tinea pedis: treatment with topical miconazole. **Cutis**, v.16, n. 4, p.647-649, 1975.
- 69 FREDRIKSSON, T. Treatment of dermatomycosis with topical miconazole (Daktar). **Opuscula Medica**, n. 3, p.80-81, 1977
- 70 FREDRIKSSON, T. Treatment of dermatomycoses with topical tioconazole and miconazole. **Dermatologica**, v. 166, suppl. 1, p.14-9, 1983.
- 71 FULTON, J. E., JR. Miconazole therapy for endemic fungal disease. **Arch Dermatol**, v. 111, n. 5, p.596-8, 1975.
- 72 GENTLES, J. C.; JONES, G. R.; ROBERTS, D. T. Efficacy of miconazole in the topical treatment of tinea pedis in sportsmen. **Br J Dermatol**, v. 93, n. 1, p.79-84, 1975.
- 73 GHANINEJAD, H. *et al.* Sertaconazole 2% cream vs. miconazole 2% cream for cutaneous mycoses: A double-blind clinical trial. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 34, n. 8, p.e837-e839, 2009.
- 74 GUTIERREZ, E. Q. Phase III multicentre study to evaluate the efficacy and safety of 2% sertaconazole cream in comparison with 2% miconazole cream in patients affected by fungal infections of the skin. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 2, suppl. 2, p.S82-S86, 1993.
- 75 LEENUTAPHONG, V. *et al.* Double-blind study of the efficacy of 1 week topical terbinafine cream compared to 4 weeks miconazole cream in patients with tinea pedis. **J Med Assoc Thai**, v. 82, n. 10, p.1006-10, 1999.
- 76 MANDY, S. J.; GARROTT, T. C. Miconazole treatment for severe dermatophytoses. **JAMA**, v. 230, n. 1, p.72-5, 1974.
- 77 ORTIZ LG, P. Topical miconazole nitrate therapy in tinea pedis and tinea versicolor. **Clinical therapeutics**, v.1, n. 6, p.444-450, 1978.
- 78 SHARMA, A. *et al.* Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs. miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis. **Mycoses**, v.54, n.3, p. 217-222, 2009.

- 79 STRATIGOS, I. *et al.* A double-blind evaluation of miconazole in dermatomycoses. **Curr Ther Res Clin Exp**, v. 20, n. 1, p.24-31, 1976.
- 80 ABLON, G.; ROSEN, T.; SPEDALE, J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 8, p.591-3, 1996.
- 81 ASTORGA, E. *et al.* Naftifine cream 1% in cutaneous candidiasis. **Curr Ther Res, Clin Exp**, v. 46, n. 6, p.1106-1109, 1989.
- 82 BAGATELL, F. K. E. A. Naftifine gel in the treatment of tinea pedis: two double-blind, multicenter studies. Naftifine Gel Study Group. **Cutis**, v. 48, n. 1, p.85-8, 1991.
- 83 ZAIAS, N. *et al.* Naftifine cream in the treatment of cutaneous candidiasis. **Cutis**, v. 42, n. 3, p.238-40, 1988.
- 84 ELLIS, C. N. *et al.* A placebo-controlled evaluation of once-daily versus twice-daily oxiconazole nitrate (1%) cream in the treatment of tinea pedis. **Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental**, v. 46, n. 2, p.269-276, 1989.
- 85 SAVIN, R.; JORIZZO, J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis. **Cutis**, v. 78, n. 4, p.268-74, 2006.
- 86 SUSILO, R.; KORTING, H. C.; STRAUSS, U. P. Dermatomycoses of the glabrous skin: A double-blind, randomised, comparative trial of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. **Clinical Drug Investigation**, v. 23, n. 6, p.387-394, 2003.
- 87 BERMAN, B. *et al.* Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital tinea pedis. Results of placebo-controlled, double-blind, multicenter trials. **J Am Acad Dermatol**, v. 26, n. 6, p.956-60, 1992.
- 88 BUDIMULJA, U. *et al.* Once daily treatment with terbinafine 1% cream (Lamisil) for one week is effective in the treatment of tinea corporis and cruris. A placebo-controlled study. **Mycoses**, v. 44, n. 7-8, p.300-6, 2001.
- 89 EVANS, E. G. V.; JAMES, I. G. V.; JOSHIPURA, R. C. Two-week treatment of tinea pedis with terbinafine (Lamisil) 1% cream: A placebo controlled study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 2, n. 3, p.95-97, 1991.
- 90 EVANS, E. G. V.; SHAH, J. M.; JOSHIPURA, R. C. One-week treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine (Lamisil) 1% cream: A placebo-controlled study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 3, n. 4, p.181-184, 1992.
- 91 FAERGEMANN, J.; HERSLE, K.; NORDIN, P. Pityriasis versicolor: clinical experience with Lamisil cream and Lamisil DermGel. **Dermatology**, v. 194, suppl. 1, p.19-21, 1997.
- 92 GREER, D. L.; JOLLY, H. W., JR. Treatment of tinea cruris with topical terbinafine. **J Am Acad Dermatol**, v. 23, n. 4, pt 2, p.800-4, 1990.

- 93 HOLLMEN, K. A. *et al.* Efficacy and tolerability of terbinafine 1% emulsion gel in patients with tinea pedis [6]. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 16, n. 1, p.87-88, 2002.
- 94 JAMES, I. G.; LORIA-KANZA, Y.; JONES, T. C. Short-duration topical treatment of tinea pedis using terbinafine emulsion gel: results of a dose-ranging clinical trial. **J Dermatolog Treat**, v. 18, n. 3, p.163-8, 2007.
- 95 KORTING, H. C. *et al.* One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study. LAS-INT-06 Study Group. **Med Mycol**, v. 39, n. 4, p.335-40, 2001.
- 96 LEBWOHL, M. *et al.* Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital tinea pedis and tinea corporis or tinea cruris. **Cutis**, v. 67, n. 3, p.261-6, 2001.
- 97 MILLIKAN, L. E. Efficacy and tolerability of topical terbinafine in the treatment of tinea cruris. **J Am Acad Dermatol**, v. 23, n. 4, pt 2, p.795-9, 1990.
- 98 ORTONNE, J. P. *et al.* Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20, n. 10, p.1307-13, 2006.
- 99 SAVIN, R. C. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine. **J Am Acad Dermatol**, v. 23, n. 4, pt 2, p.786-9, 1990.
- 100 SAVIN, R. *et al.* Tinea versicolor treated with terbinafine 1% solution. **International Journal of Dermatology**, v. 38, n. 11, p.863-865, 1999.
- 101 SMITH, E. B.; NOPPAKUN, N.; NEWTON, R. C. A clinical trial of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of tinea pedis. **J Am Acad Dermatol**, v. 23, n. 4, pt 2, p.790-4, 1990.
- 102 VAN HEERDEN, J. S.; VISMER, H. F. Tinea corporis/cruris: new treatment options. **Dermatology**, v. 194, suppl. 1, p.14-8, 1997.
- 103 VERMEER, B. J.; STAATS, C. C. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in subjects with pityriasis versicolor: a placebo-controlled study. **Dermatology**, v. 194, suppl. 1, p.22-4, 1997.
- 104 KUOKKANEN, K. Topical tioconazole in dermatomycosis. **Mykosen**, v. 25, n. 5, p.274-280, 1982.

**APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS
META-ANÁLISES: FÁRMACOS VERSUS PLACEBO**

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACOS VERSUS PLACEBO (CONTINUA)

Autor, ano	Escore Jaded	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção	Forma Farmacêutica	Regime Terapêutico	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Aly, 2003	3	374	Tinea pedis	Ciclopirox 0,77%	Gel	2 vezes/dia	28	50	Sustentada
Astorga, 1989	4	59	Candidíase	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	21	35	Mic/Sust
Bagatell, 1985a	3	144	Candidíase	Ciclopirox 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Bagatell, 1991a	3	88	Tinea pedis	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Bagatell, 1991b	3	228	Tinea pedis	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Berman, 1992	3	165	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	2 vezes /dia	7	42	Mic/Sust
Bogaert, 1986a	3	139	Tinea cruris e tinea corporis	Ciclopirox 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Budimulja, 2001	3	120	Tinea cruris e tinea corporis	Terbinafina 1%	Creme	1 vez/dia	7	56	Sustentada
Cullen, 1977	3	30	Candidíase	Miconazol 2%	Loção	2 vezes/dia	14	28	Micológica
Cullen, 1984a	3	26	Candidíase	Clotrimazol 1%	Creme	2 vezes/dia	14 a 21	42 a 49	Micológica
Cullen, 1984b	3	23	Candidíase	Econazol 1%	Creme	2 vezes/dia	14 a 21	42 a 49	Micológica
Cullen, 1985a	3	153	Pitiríase versicolor	Ciclopirox 1%	Creme	2 vezes/dia	14	28	Mic/Sust
Daily, 1985	3	91	Tinea pedis	Econazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28 a 42	56 a 70	Mic/Sust
Duncan, 1975	3	150	Tinea pedis	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Ellis, 1989a	4	178	Tinea pedis	Oxiconazol 1%	Creme	1 vez/dia	28	42	Mic/Sust
Ellis, 1989b	4	179	Tinea pedis	Oxiconazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Evans, 1991	3	86	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	1 vez /dia	14	42	Mic/Sust
Evans, 1992	3	76	Tinea cruris e tinea corporis	Terbinafina 1%	Creme	1 vez /dia	7	28	Mic/Sust
Faergemann, 1997	3	61	Pitiríase versicolor	Terbinafina 1%	Emulsão - gel	1 vez/dia	7	56	Mic/Sust
Fredriksson, 1974	4	80	Dermatofitoses e candidíase	Clotrimazol 1%	Solução	2 vezes/dia	21	21	Mic/Sust
Fulton, 1975	4	99	Dermatofitoses	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	14 a 28	42 a 56	Micológica
Gentles, 1975	4	56	Tinea pedis	Miconazol 2%	Creme	1 vez/dia	28	28	Micológica
				Miconazol 1%	Pó	2 vezes/dia			
Greer, 1990	3	23	Tinea cruris	Terbinafina 1%	Creme	2 vezes/dia	14	28	Mic/Sust
Greer, 1997	3	91	Tinea corporis	Butenafina 1%	Creme	1 vez /dia	14	42	Mic/Sust
Gupta, 2005a	4	60	Tinea pedis	Ciclopirox 0,77%	Gel	1 vez /dia	28	56	Mic/Sust
Gupta, 1985b	4	60	Tinea pedis	Ciclopirox 0,77%	Gel	2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Hollmen, 2002	3	101	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Emulsão - gel	1 vez/dia	7	56	Sustentada
James, 2007a	4	56	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Emulsão – gel	1 vez/dia	5	42	Mic/Sust
James, 2007b	4	55	Tinea pedis	Terbinafina 3%	Emulsão – gel	1 vez/dia	5	42	Mic/Sust

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACOS VERSUS PLACEBO (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	Escore Jaded	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção	Forma Farmacêutica	Regime Terapêutico	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Kligman, 1985a	3	180	Tinea pedis	Ciclopirox 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Korting, 2001	3	100	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	1 vez/dia	7	56	Sustentada
Kuokannen, 1982	4	40	Dermatomicoses	Tioconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	70	Micológica
Lalosevic, 1984a	4	129	Candidíase	Bifonazol 1%	Creme	1 vez/dia	28	42	Micológica
Lalosevic, 1984b	4	134	Candidíase	Bifonazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Micológica
Lebwohl, 2001a	4	153	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Solução	2 vezes/dia	7	56	Micológica
Lebwohl, 2001b	4	66	Tinea cruris e tinea corporis	Terbinafina 1%	Solução	1 vez/dia	7	28	Micológica
Leshner, 1997	3	93	Tinea cruris	Butenafina 1%	Creme	1 vez /dia	14	42	Mic/Sust
Mandy, 1974	5	62	Dermatofitoses	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Millikan, 1990	3	30	Tinea cruris	Terbinafina 1%	Creme	2 vezes/dia	14	28	Mic/Sust
Montoya, 1985a(1)	3	43	Dermatofitoses	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Montoya, 1985a(2)	3	44	Dermatofitoses	Clotrimazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Montoya, 1985b(1)	3	48	Pitiríase versicolor	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Montoya, 1985b(2)	3	44	Pitiríase versicolor	Clotrimazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Mora, 1984	4	43	Pitiríase versicolor	Bifonazol 1%	Creme	1 vez/dia	14	28	Mic/Sust
Ortiz, 1978a	3	100	Tinea pedis	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	56	Micológica
Ortiz, 1978b	3	50	Pitiríase versicolor	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	14	28	Mic/Sust
Ortonne, 2006	3	324	Tinea pedis	Terbinafina 1%	SFF*	Dose única	--	---	Sustentada
Quiñones, 1980a	3	41	Pitiríase versicolor	Miconazol 2%	Creme	1 vez/dia	14	28	Sustentada
Quiñones, 1980b	3	51	Pitiríase versicolor	Econazol 1%	Creme	1 vez/dia	14	28	Sustentada
Reyes, 1998	4	150	Tinea pedis	Butenafina 1%	Creme	1 vez/dia	28	56	Mic/Sust
Savin, 1986	3	101	Pitiríase versicolor	Cetoconazol 2%	Creme	1 vez/dia	14	56	Mic/Sust
Savin, 1990	3	27	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Savin, 1997	5	402	Tinea pedis	Butenafina 1%	Creme	2 vezes/dia	7	42	Mic/Sust
Savin, 1999	3	152	Pitiríase versicolor	Terbinafina 1%	Solução	2 vezes/dia	7	56	Mic/Sust

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACOS VERSUS PLACEBO (CONCLUSÃO)

Autor, ano	Escore Jada	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção	Forma Farmacêutica	Regime Terapêutico	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Savin, 2006	3	588	Tinea pedis	Sertaconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Segal, 1999a	4	20	Pitiríase versicolor	Bifonazol 1%	Shampoo	1 vez/dia	2	42	Mic/Sust
Segal, 1999b	4	20	Pitiríase versicolor	Bifonazol 1%	Shampoo	1 vez/dia	7	42	Mic/Sust
Sehgal, 1976	3	105	Dermatomicoses	Ciclopirox 1%	Solução	2 vezes/dia	28	28	Micológica
Smith, 1977	4	82	Tinea pedis	Clotrimazol 1%	Solução	2 vezes/dia	28 a 42	28 a 42	Micológica
Smith, 1990a	3	23	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Spiekermann, 1976a	4	777	Dermatomicoses	Clotrimazol 1%	Solução	2 vezes/dia	28	28	Micológica
Spiekermann, 1976b	4	134	Dermatomicoses	Clotrimazol 1%	Creme	2 vezes/dia	28	28	Micológica
Stratigos, 1976	3	63	Dermatomicoses	Miconazol 2%	Creme	2 vezes/dia	28	28	Micológica
Susilo, 2003	5	400	Dermatofitoses	Sertaconazol 2%	Creme	1 vez/dia	21	28	Micológica
Syed, 2000a	4	40	Tinea pedis	Terbinafina 1%	Creme	1 vez/dia	10	308	Mic/Sust
Syed, 2000b	4	40	Tinea pedis	Butenafina 1%	Creme	1 vez/dia	10	308	Mic/Sust
Tschen, 1997	5	119	Tinea pedis	Butenafina 1%	Creme	1 vez /dia	28	56	Mic/Sust
Van Heerden, 1997	3	83	Tinea cruris e tinea corporis	Terbinafina 1%	Emulsão - gel	1 vez/dia	7	56	Mic/Sust
Vermeer, 1997	3	115	Pitiríase versicolor	Terbinafina 1%	Solução	2 vezes/dia	7	56	Sustentada
Vicik, 1984	4	148	Pitiríase versicolor	Econazol 1%	Creme	1 vez/dia	14 a 21	14 a 21	Micológica
Zaias, 1988	3	60	Candidíase	Naftifina 1%	Creme	2 vezes/dia	21	35	Mic/Sust

FONTE: O autor (2011)

NOTA: * SFF = solução formadora de filme; Mic = micológica; Sust = sustentada.

**APÊNDICE 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS
META-ANÁLISES: FÁRMACO VERSUS FÁRMACO**

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACO VERSUS FÁRMACO (CONTINUA)

Autor, ano	Escore Jadad	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção 1	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Intervenção 2	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Ablon, 1996a	3	66	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 1 vez/dia	14	42 a 70	Oxiconazol loção 1% 1 vez/dia	14	42 a 70	Mic/Sust
Ablon, 1996b	3	66	Tinea pedis	Naftifina creme 1% 1 vez/dia	14	42 a 70	Oxiconazol loção 1% 1 vez/dia	14	42 a 70	Mic/Sust
Alomar, 1992	5	631	Dermatomicoses	Sertaconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	35	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	35	Micológica
Alomar, 1995	4	449	Dermatomicoses	Flutrimazol creme 1% 1 vez/dia	30	60	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	30	60	Micológica
Altmeyer, 1990a	4	100	Dermatomicoses	Fenticonazol sol. 2% 1 vez/dia	22	38	Ciclopirox sol. 1% 1 vez/dia	22	38	Mic/Sust
Altmeyer, 1990b	3	97	Dermatomicoses	Fenticonazol creme 2% 1 vez/dia	18	41	Naftifina creme 2% 1 vez/dia	19	42	Mic/Sust
Arreaza, 1984	5	80	Dermatomicoses	Oxiconazol creme 1% 2 vezes/dia	41	41	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	42	42	Sustentada
Aste, 1988	3	46	Pitiríase versicolor	Fenticonazol loção 2% 1 vez/dia	21	36	Bifonazol loção 1% 1 vez/dia	21	36	Mic/Sust
Aste, 1991	3	40	Pitiríase versicolor	Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia	22	36	Bifonazol creme 1% 2 vezes/dia	26	40	Micológica
Athow – Frost, 1986	5	53	Dermatofitoses e pitiríase versicolor	Fenticonazol creme 2% 2 vezes/dia	28	70	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	70	Mic/Sust
Bagatell, 1985b	3	96	Candidíase	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Bergstresser, 1993	3	193	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia	7	84	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	84	Sustentada
Binet, 1994	4	383	Dermatomicoses	Flutrimazol creme 1% 2 vezes/dia	30	60	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	30	60	Micológica
Bogaert, 1986b	3	90	Tinea cruris e tinea corporis	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Budimulja, 1998	4	185	Tinea cruris	Terbinafina creme 1% 1 vez/dia	7	56	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	21	56	Mic/Sust
Clayton, 1976	4	95	Dermatomicoses	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	56	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACO VERSUS FÁRMACO (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	Escore Jadad	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção 1	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Intervenção 2	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Clayton, 1982	3	94	Dermatomicoses	Tioconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	56	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	56	Micológica
Cullen, 1984c	3	32	Candidíase	Econazol creme 1% 2 vezes/dia	14 a 21	42 a 49	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	14 a 21	42 a 49	Mic/Sust
Cullen, 1985b	3	122	Pitíriase versicolor	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	14	28	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	14	28	Mic/Sust
Del Palacio, 1989	4	40	Dermatofitoses e candidíase	Amorolfina creme 0,5% 1 vez/dia	33	54	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	35	56	Mic/Sust
Del Palacio, 1995a	3	40	Dermatofitoses e candidíase	Flutrimazol solução 1% 1 vez/dia	28	70	Bifonazol solução 1% 1 vez/dia	28	70	Mic/Sust
Del Palacio, 1995b	3	40	Pitíriase versicolor	Flutrimazol solução 1% 1 vez/dia	7	63	Bifonazol solução 1% 1 vez/dia	7	63	Mic/Sust
Del Palacio, 1999	3	60	Dermatofitoses e candidíase	Flutrimazol creme 1% 1 vez/dia	28	70	Cetoconazol creme 2% 1 vez/dia	28	70	Mic/Sust
Estrada, 1998	3	140	Tinea pedis	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	28	43	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	43	Mic/Sust
Evans, 1993	5	256	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia	7	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Fredriksson, 1977	4	60	Dermatofitoses	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	28	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	28	Micológica
Fredriksson, 1979	4	134	Dermatofitoses e candidíase	Econazol creme 1% 2 vezes/dia	42	49	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	42	49	Sustentada
Fredriksson, 1983a	3	50	Dermatofitoses e candidíase	Tioconazol creme 1% 2 vezes/dia	28	70	Miconazol creme 1% 2 vezes/dia	28	70	Mic/Sust
Fredriksson, 1983b	3	10	Pitíriase versicolor	Tioconazol creme 1% 2 vezes/dia	14	56	Miconazol creme 1% 2 vezes/dia	14	56	Mic/Sust
Ghaninejad, 2009	3	82	Dermatofitoses	Sertaconazol creme 2% 2 vezes/dia	29	43	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	29	43	Mic/Sust
González, 1989	3	45	Dermatomicoses	Isoconazol creme 1% 1 vez/dia	21	42	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	21	42	Sustentada

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACO VERSUS FÁRMACO (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	Escore Jadad	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção 1	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Intervenção 2	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Gutierrez, 1993	4	692	Dermatomicoses	Sertaconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	42 a 56	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	42 a 56	Micológica
Irvine, 1990	5	57	Tinea pedis	Naftifina creme 1% 2 vezes/dia	28 a 42	28 a 42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28 a 42	28 a 42	Micológica
Jung, 1988	4	41	Dermatomicoses	Fenticonazol creme 2% 1 vez/dia	28	56	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	28	56	Micológica
Kligman, 1985b	3	92	Tinea pedis	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Korting, 1997a	5	358	Tinea pedis	Econazol lipossoma gel 1% 1 vez/dia	14	28	Clotrimazol creme 1% 1 vez/dia	14	28	Mic/Sust
Korting, 1997b	5	357	Tinea pedis	Econazol creme 1% 1 vez/dia	14	28	Clotrimazol creme 1% 1 vez/dia	14	28	Mic/Sust
Label, 1985	3	50	Dermatomicoses	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	56	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Lalosevic, 1984c	4	134	Candidíase	Bifonazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Micológica
Leenutaphong 1999	3	48	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 1 vez/dia	7	70	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	70	Mic/Sust
Leiste, 1989	4	100	Dermatomicoses	Naftifina spray 1% 1 vez/dia	20	43	Fenticonazol spray 2% 1 vez/dia	19	42	Mic/Sust
Millikan, 1988	4	126	Tinea cruris e tinea corporis	Naftifina creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Econazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Montoya, 1985a(3)	3	47	Dermatofitoses	Naftifina creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Montoya, 1985b(3)	3	48	Pitiríase versicolor	Naftifina creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Nolting, 1992a	3	116	Dermatomicoses	Amorolfina creme 0,125% 1 vez/dia	25	até 46	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	25	até 46	Sustentada
Nolting, 1992b	3	116	Dermatomicoses	Amorolfina creme 0,25% 1 vez/dia	26	até 47	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	25	até 46	Sustentada
Nolting, 1992c	3	116	Dermatomicoses	Amorolfina creme 0,5% 1 vez/dia	26	até 47	Bifonazol creme 1% 1 vez/dia	25	até 46	Sustentada

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES: FÁRMACO VERSUS FÁRMACO (CONCLUSÃO)

Autor, ano	Escore Jadad	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção 1	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Intervenção 2	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Desfechos avaliados (Cura)
Odeh, 1990	3	182	Dermatomicoses	Fenticonazol loção 2% 1 vez/dia	21	38	Econazol loção 1% 1 vez/dia	21	39	Mic/Sust
Pereda, 2003	4	274	Tinea pedis	Flutrimazol pó 1% 2 vezes/dia	28	28	Bifonazol pó 1% 2 vezes/dia	28	28	Micológica
Ramam, 2003	5	75	Tinea cruris e tinea corporis	Butenafina creme 1% 1 vez/dia	14	56	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Rigopoulos, 2007	5	60	Pitíriase versicolor	Flutrimazol shampoo 1% 1 vez/dia	14	28	Cetoconazol shampoo 2% 1 vez/dia	14	28	Sustentada
Sanchez Carazo, 1994	3	43	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 1 vez/dia	28	42	Bifonazol creme 1%1 vez/dia	28	42	Mic/Sust
Schopf, 1999	4	699	Tinea pedis	Terbinafina sol 1% 2 vezes/dia	7	56	Clotrimazol sol 1% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Singal, 2005	5	80	Tinea cruris e tinea corporis	Butenafina creme 1% 1 vez/dia	14	56	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Smith, 1990b(1)	3	160	Tinea pedis	Naftifina creme 1% 1 vez/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Smith, 1990b(2)	3	121	Tinea pedis	Naftifina creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	42	Mic/Sust
Suschka, 2002	4	100	Tinea pedis	Clotrimazol creme 1% 1 vez/dia	28	56	Cetoconazol creme 2% 2 vezes/dia	28	56	Mic/Sust
Tarle, 1980	4	54	Dermatomicoses	Ciclopirox creme 1% 2 vezes/dia	21	21	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	21	21	Micológica
Wahid, 1997	3	87	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 1 vez/dia	14	56	Bifonazol creme 1%1 vez/dia	14	56	Sustentada

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Sol = solução; Mic = micológica; Sust = sustentada.

**APÊNDICE 6 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS
META-ANÁLISES APENAS PARA O DESFECHO SEGURANÇA**

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES APENAS PARA O DESFECHO SEGURANÇA

Autor, ano	Escore Jadad	n total	Dermatomicose avaliada	Intervenção 1	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)	Intervenção 2	Duração do tratamento (dias)	Duração total do seguimento (dias)
Cestari, 1990	5	97	Dermatofitoses e pitiríase versicolor	Isoconazol creme 1% 1 vez/dia	14 a 56	14 a 56	Tioconazol creme 1% 1 vez/dia	14 a 56	14 a 56
Lange, 1998a	5	312	Pitiríase versicolor	Cetoconazol shampoo 2% 1 vez/dia	1	31	Placebo shampoo 1 vez/dia	3	31
Lange, 1998b	5	312	Pitiríase versicolor	Cetoconazol shampoo 2% 1 vez/dia	3	31	Placebo shampoo 1 vez/dia	3	31
Patel, 1999	4	217	Tinea pedis	Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia	28	84	Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia	28	84
Sharma, 2009	3	260	Tinea cruris e tinea corporis	Sertaconazol creme 2% 2 vezes/dia	14	14	Miconazol creme 2% 2 vezes/dia	14	14

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Os estudos de Cestari, 1990 e Sharma, 2009, foram excluídos das análises de eficácia por reportarem apenas resultados de cura clínica. O estudo de Patel, 1999, não foi analisado segundo o desfecho eficácia pelo fato do resultado de cura micológica estar expresso apenas na forma de gráfico, impedindo uma extração ideal dos dados. Com relação ao estudo de Lange, 1998, a metodologia empregada para avaliação da cura micológica consistiu no teste da fita de celofane, distinguindo-se de todos os estudos incluídos nas meta-análises, os quais empregaram a metodologia padrão de visualização das espécies fúngicas em solução de KOH ou lâmpada de Wood, e crescimento em cultura.

**APÊNDICE 7 – RANQUEAMENTO DOS FÁRMACOS SEGUNDO O
DESFECHO CURA MICOLÓGICA AO FINAL DO TRATAMENTO**

Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14	Rank 15	Rank 16
Amorolfina	0,12	0,09	0,07	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,11	0,17	0,06
Bifonazol	0,00	0,01	0,04	0,07	0,09	0,11	0,11	0,10	0,09	0,08	0,08	0,08	0,07	0,05	0,01	0,00
Butenafina	0,01	0,03	0,06	0,08	0,09	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,05	0,02	0,00
Cetoconazol	0,04	0,07	0,09	0,09	0,08	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06	0,07	0,08	0,05	0,00
Ciclopirox	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,04	0,05	0,07	0,08	0,10	0,11	0,14	0,16	0,16	0,07	0,00
Clotrimazol	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,06	0,10	0,14	0,16	0,17	0,15	0,10	0,05	0,01	0,00
Econazol	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,06	0,07	0,08	0,08	0,09	0,10	0,12	0,14	0,08	0,00
Fenticonazol	0,36	0,24	0,13	0,08	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Flutrimazol	0,06	0,14	0,16	0,14	0,11	0,09	0,07	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,01	0,00
Miconazol	0,01	0,04	0,11	0,17	0,17	0,15	0,12	0,09	0,06	0,04	0,02	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Naftifina	0,00	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,09	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,10	0,07	0,02	0,00
Oxiconazol	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,08	0,18	0,42	0,04
Sertaconazol	0,04	0,11	0,14	0,13	0,12	0,10	0,08	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,02	0,01	0,00
Terbinafina	0,00	0,00	0,01	0,01	0,03	0,05	0,07	0,10	0,12	0,13	0,14	0,13	0,12	0,07	0,02	0,00
Tioconazol	0,35	0,24	0,13	0,08	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,90

FONTE: O autor (2011)

NOTA: O fármaco isoconazol não foi ranqueado, pois não foram encontrados estudos comparando-o a placebo ou a outro fármaco para o desfecho cura micológica ao final do tratamento.

**APÊNDICE 8 – RANQUEAMENTO DOS FÁRMACOS SEGUNDO O
DESFECHO CURA SUSTENTADA**

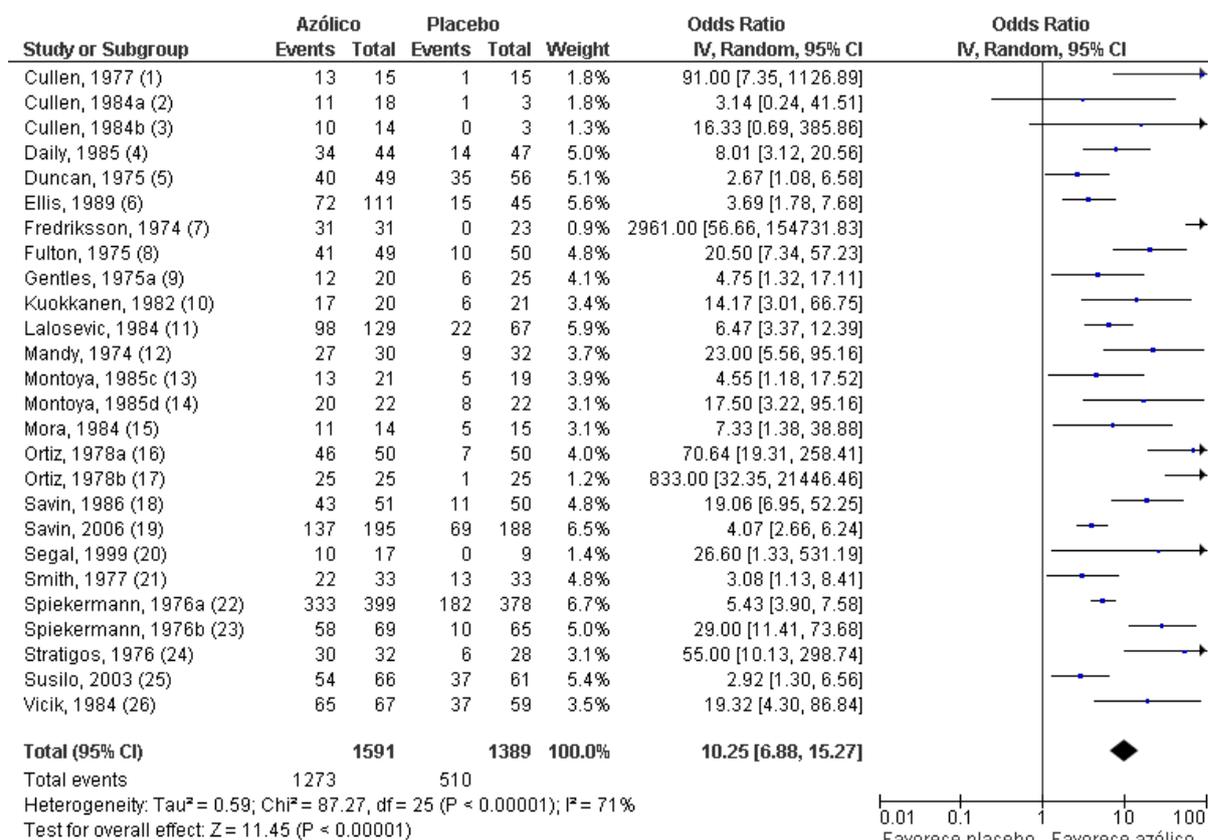
Fármaco	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14	Rank 15	Rank 16	Rank 17	
Amorolfina	0,06	0,16	0,1	0,07	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,03	0	
Bifonazol	0,01	0,09	0,15	0,14	0,12	0,11	0,1	0,08	0,07	0,05	0,04	0,02	0,01	0,01	0	0	0	
Butenafina	0,04	0,15	0,15	0,14	0,12	0,1	0,09	0,07	0,06	0,04	0,03	0,01	0,01	0	0	0	0	
Cetoconazol	0,02	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07	0,07	0,07	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,05	0,02	0	
Ciclopirox	0	0	0	0	0,01	0,01	0,03	0,05	0,08	0,11	0,15	0,18	0,17	0,13	0,06	0,02	0	
Clotrimazol	0	0	0	0	0	0	0,01	0,02	0,05	0,09	0,15	0,2	0,23	0,17	0,07	0,01	0	
Econazol	0,01	0,02	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,1	0,11	0,11	0,11	0,09	0,07	0,05	0,03	0,01	0	
Fenticonazol	0,07	0,17	0,13	0,11	0,1	0,08	0,08	0,07	0,06	0,05	0,03	0,03	0,02	0,01	0,01	0	0	
Flutrimazol	0,04	0,1	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,03	0	
Isoconazol	0,69	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0
Miconazol	0,01	0,04	0,06	0,08	0,09	0,11	0,12	0,12	0,12	0,1	0,07	0,05	0,03	0,01	0	0	0	
Naftifina	0	0,01	0,03	0,05	0,08	0,1	0,12	0,14	0,14	0,12	0,09	0,06	0,03	0,01	0	0	0	
Oxiconazol	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,06	0,09	0,18	0,3	0,24	0	
Sertaconazol	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1	0,16	0,25	0,17	0	
Terbinafina	0,01	0,05	0,1	0,16	0,18	0,17	0,14	0,09	0,05	0,03	0,01	0	0	0	0	0	0	
Tioconazol	0,04	0,05	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,04	0,06	0,1	0,25	0,2	
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,21	0,79	

FONTE: O autor (2011)

**APÊNDICE 9 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE
COMPARAÇÕES DIRETAS**

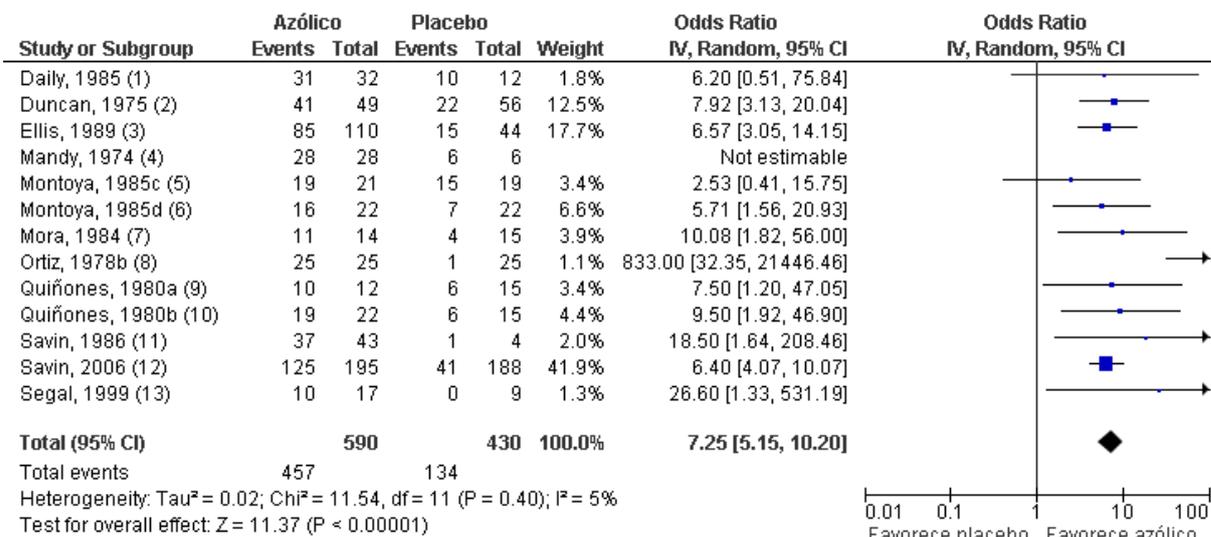
1 AZÓLICOS VERSUS PLACEBO

1.1 Cura Micológica ao Final do Tratamento



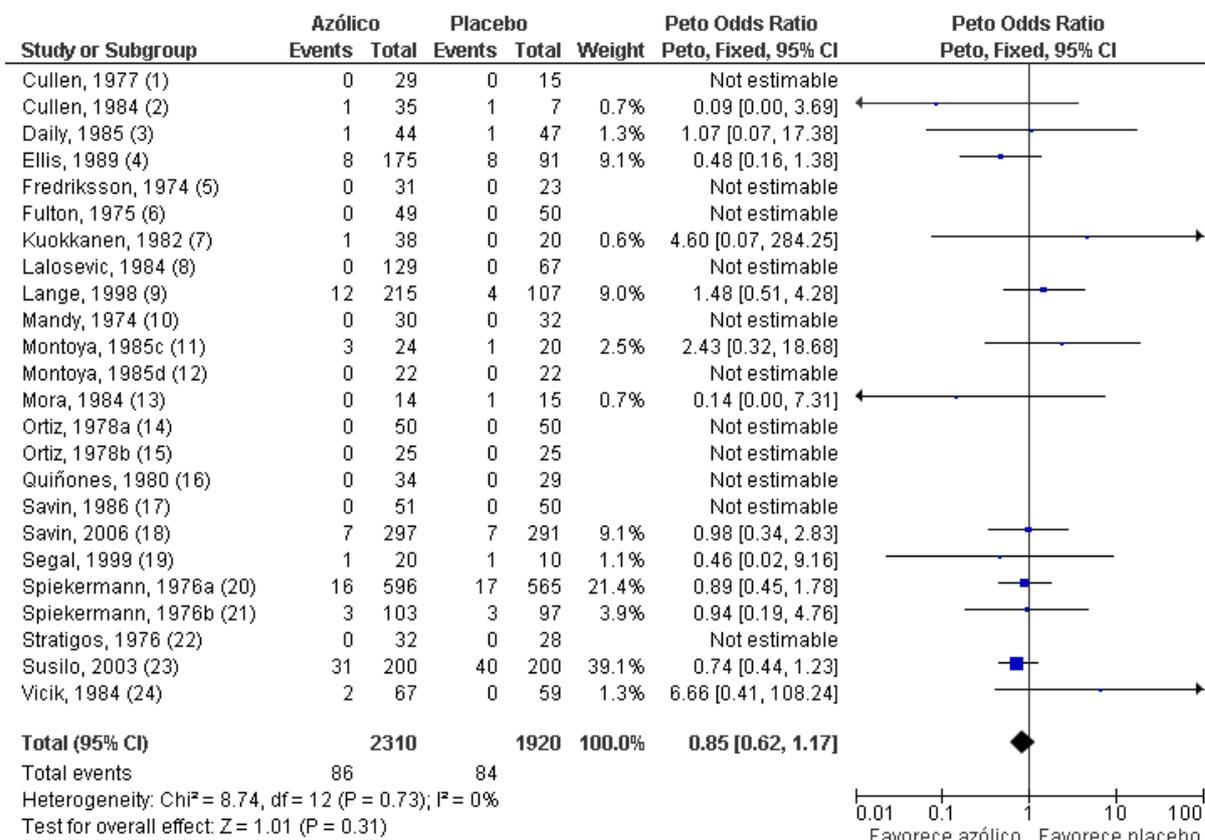
- (1) Miconazol loção 2% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 14 a 21 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (3) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia por 14 a 21 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (4) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (5) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (6) Oxiconazol creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (7) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea
- (8) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 14 a 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (9) Miconazol creme 2% 1 vez ao dia associado a miconazol pó 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (10) Tioconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (11) Bifonazol creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (12) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (13) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (14) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (15) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (16) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (17) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (18) Cetoconazol creme 2% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (19) Sertaconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (20) Bifonazol shampoo 1% 1 vez ao dia por 2 e 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (21) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (22) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (23) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (24) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (25) Sertaconazol creme 2% 1 vez ao dia por 21 dias no tratamento de dermatofitoses
- (26) Econazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 a 21 dias no tratamento de tinea versicolor

1.2 Cura Sustentada



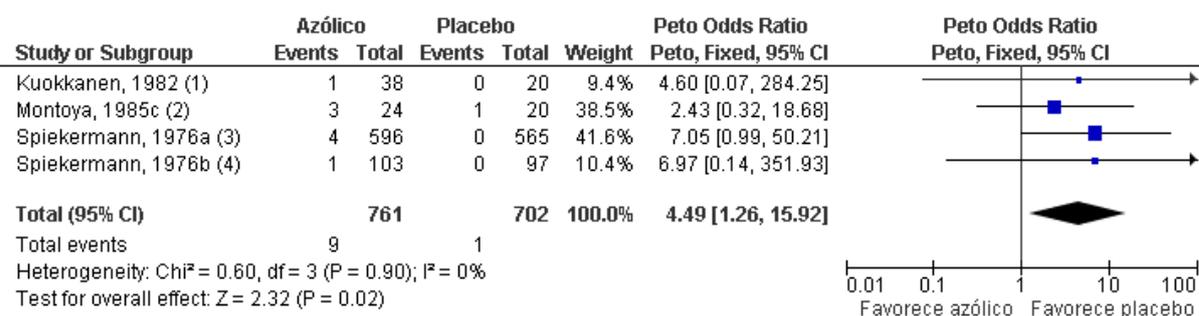
- (1) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
 (2) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
 (3) Oxiconazol creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
 (4) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses. *Follow-up* de 4 semanas
 (5) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses. *Follow-up* de 2 semanas
 (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
 (7) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
 (8) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 4 semanas
 (9) Miconazol creme 2% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
 (10) Econazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
 (11) Cetoconazol creme 2% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 6 semanas
 (12) Sertaconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
 (13) Bifonazol shampoo 1% 1 vez ao dia por 2 e 7 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 5 semanas

1.3 Segurança



- (1) Miconazol loção 2% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Clotrimazol creme 1% e econazol creme 1% 2 vezes ao dia por 14 a 21 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (3) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Oxiconazol creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (5) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea
- (6) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 14 a 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (7) Tioconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (8) Bifonazol creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (9) Cetoconazol shampoo 1% 2 vezes ao dia por 1 e 3 dias no tratamento de tinea versicolor
- (10) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (11) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (12) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (13) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (14) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (15) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (16) Econazol creme 1% e miconazol creme 2% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (17) Cetoconazol creme 2% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (18) Sertaconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (19) Bifonazol shampoo 1% 1 vez ao dia por 2 e 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (20) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (21) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (22) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (23) Sertaconazol creme 2% 1 vez ao dia por 21 dias no tratamento de dermatofitoses
- (24) Econazol creme 1% 1 vez ao dia por 14 a 21 dias no tratamento de tinea versicolor

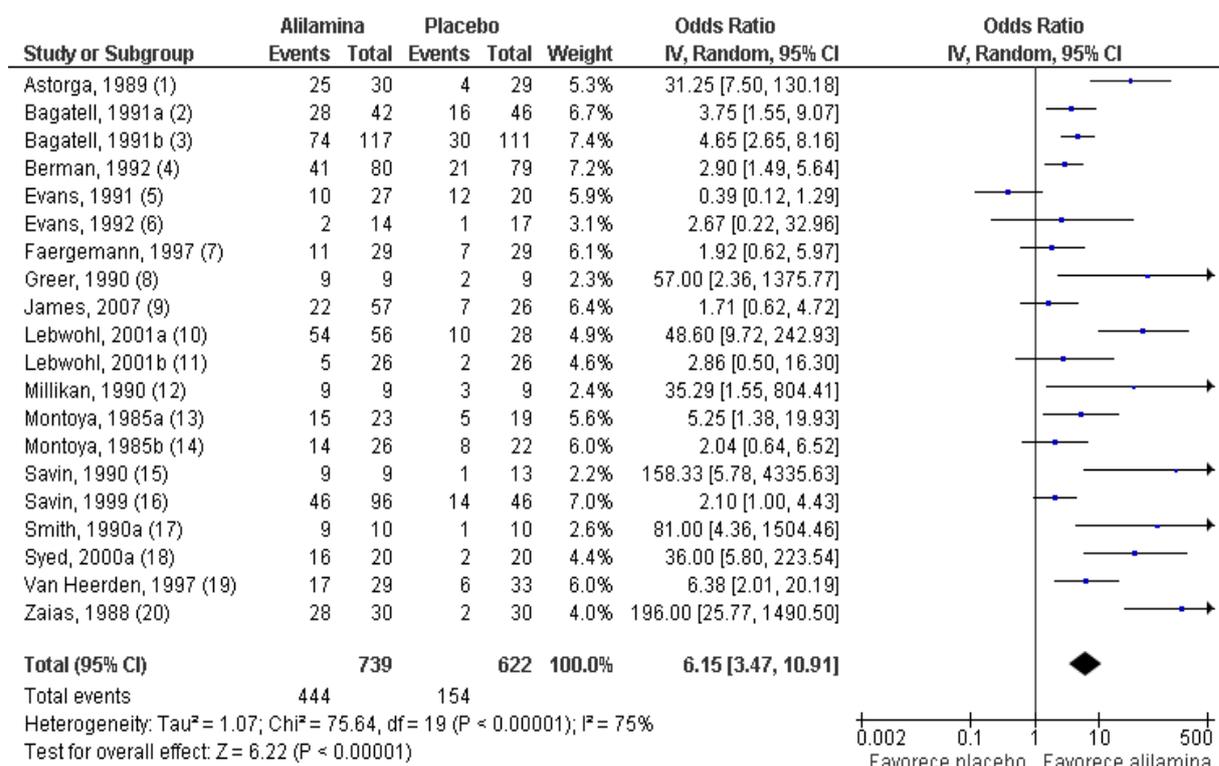
1.4 Tolerabilidade



- (1) Tioconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
 (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
 (3) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
 (4) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses

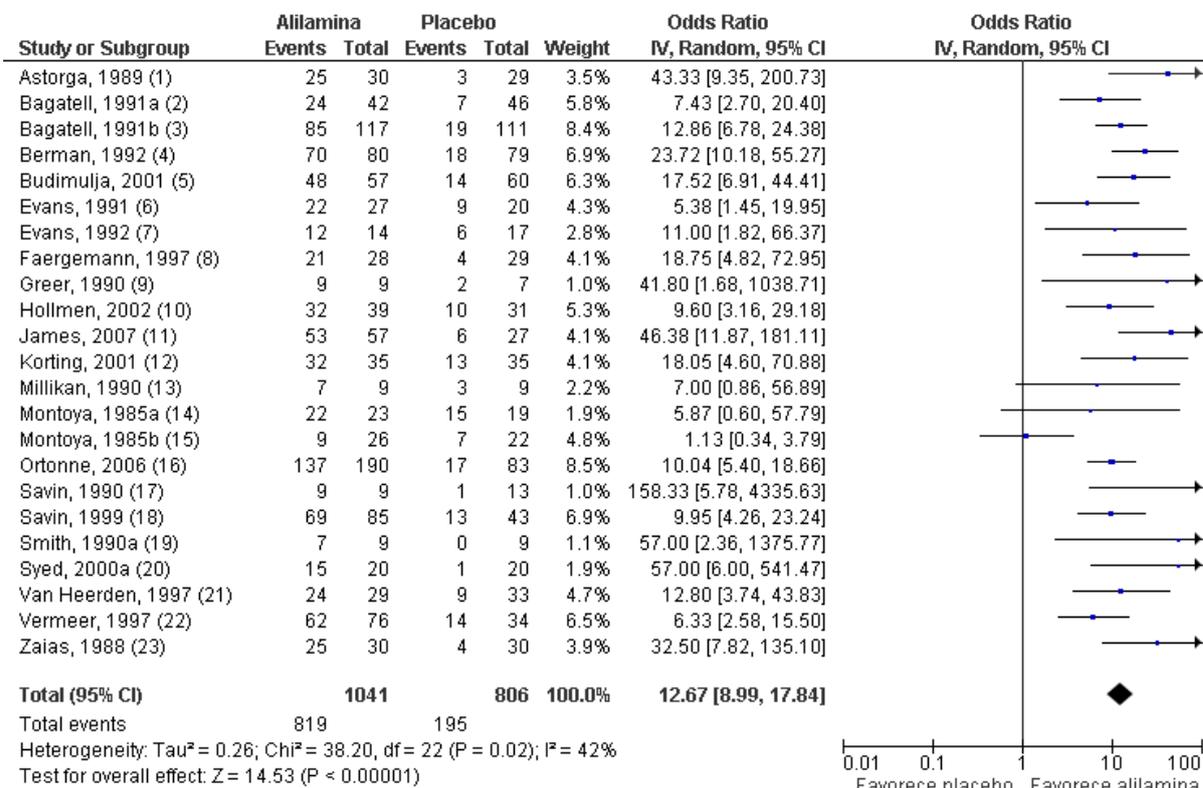
2 ALILAMINAS VERSUS PLACEBO

2.1 Cura Micológica ao Final do Tratamento



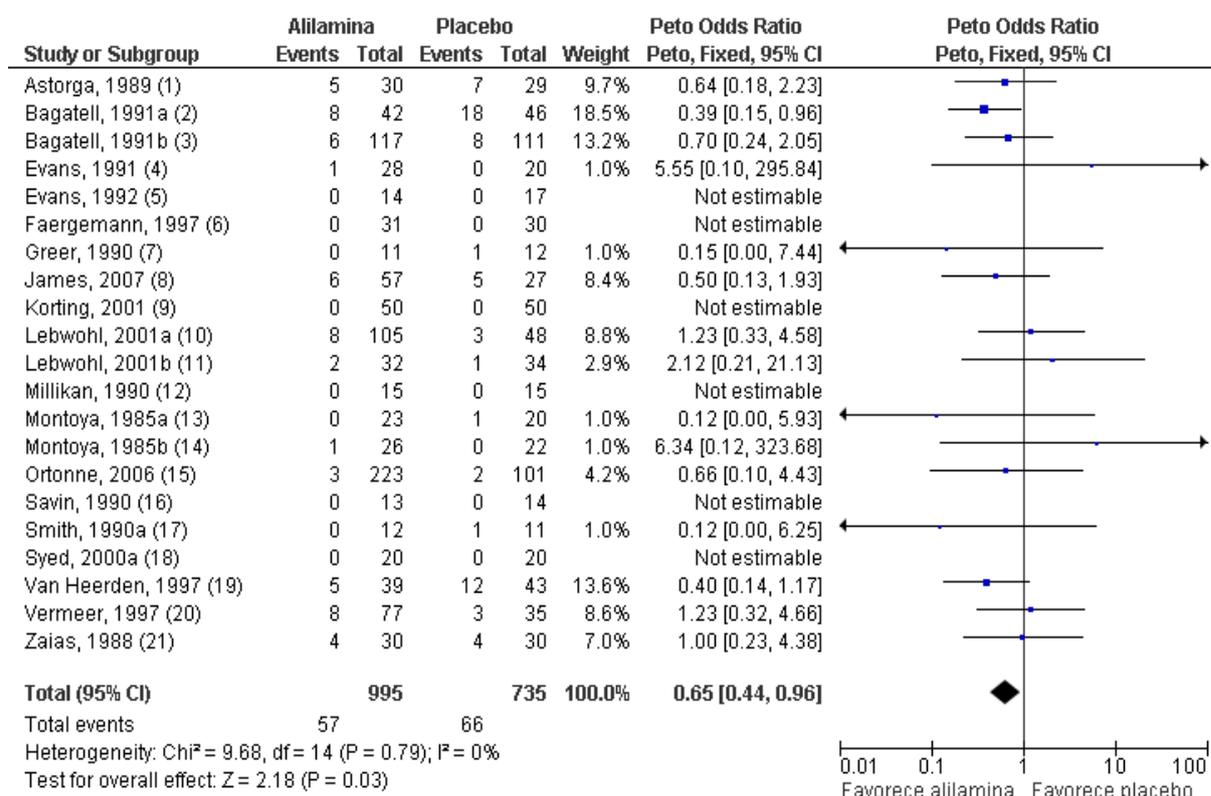
- (1) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (5) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis
- (6) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (7) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (8) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (9) Terbinafina emulsão - gel 1% e 3% 1 vez ao dia por 5 dias no tratamento de tinea pedis
- (10) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (11) Terbinafina solução 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea corporis e cruris
- (12) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (13) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (14) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (15) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (16) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (17) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (18) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis
- (19) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (20) Nafifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea

2.2 Cura Sustentada



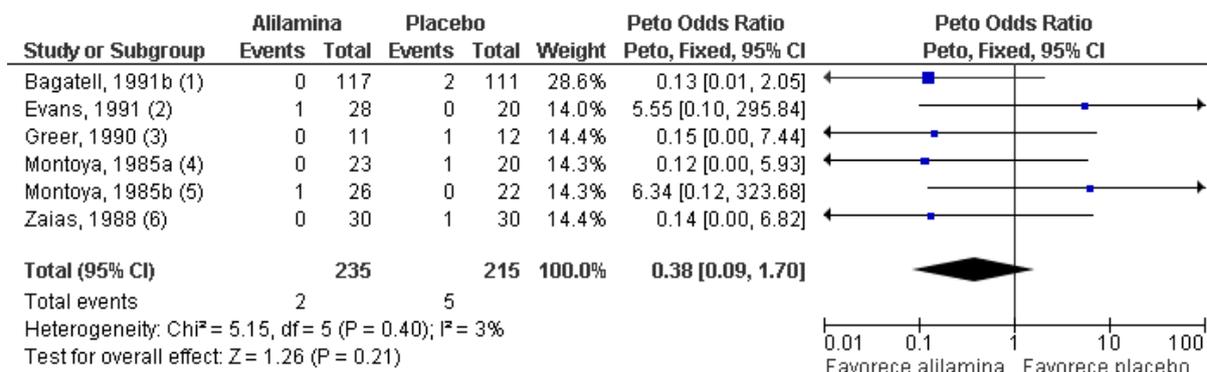
- (1) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea. *Follow-up* de 2 semanas
- (2) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (3) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (4) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 5 semanas
- (5) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 7 semanas
- (6) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
- (7) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 3 semanas
- (8) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 7 semanas
- (9) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris. *Follow-up* de 2 semanas
- (10) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 7 semanas
- (11) Terbinafina emulsão - gel 1% e 3% 1 vez ao dia por 5 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 5 semanas
- (12) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 7 semanas
- (13) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris. *Follow-up* de 2 semanas
- (14) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses. *Follow-up* de 2 semanas
- (15) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
- (16) Terbinafina solução formadora de filme 1% em dose única no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 12 semanas
- (17) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (18) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 7 semanas
- (19) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (20) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 44 semanas
- (21) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 7 semanas
- (22) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 7 semanas
- (23) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea. *Follow-up* de 2 semanas

2.3 Segurança



- (1) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis
- (5) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (6) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (7) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (8) Terbinafina emulsão - gel 1% e 3% 1 vez ao dia por 5 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (10) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (11) Terbinafina solução 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea corporis e cruris
- (12) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (13) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (14) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (15) Terbinafina solução formadora de filme 1% em dose única no tratamento de tinea pedis
- (16) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (17) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (18) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis
- (19) Terbinafina emulsão - gel 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (20) Terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea versicolor
- (21) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea

2.4 Tolerabilidade



(1) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

(2) Terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis

(3) Terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris

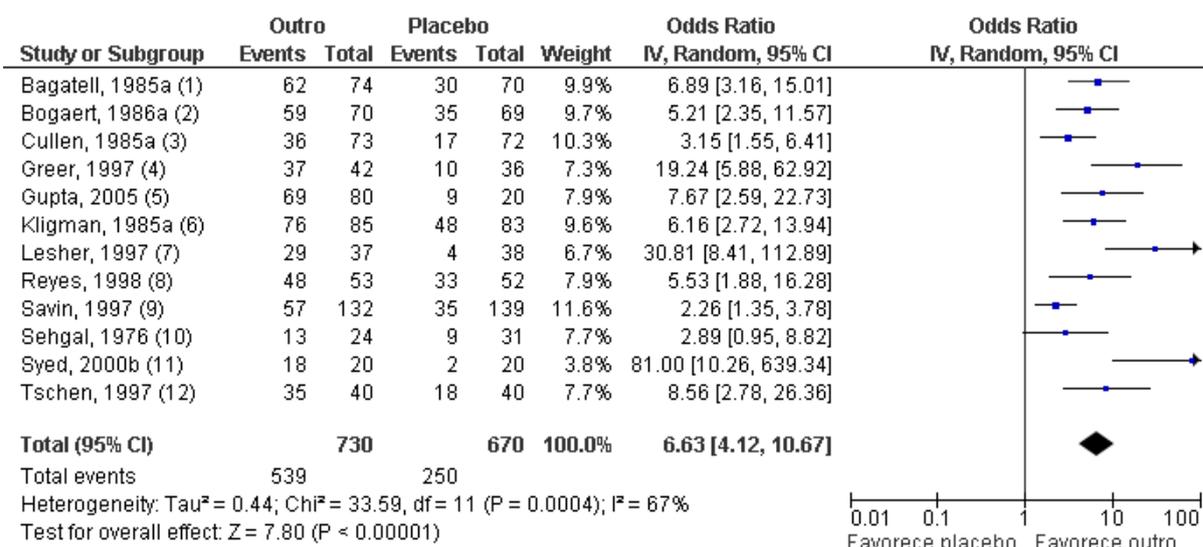
(4) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses

(5) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor

(6) Naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de candidíase cutânea

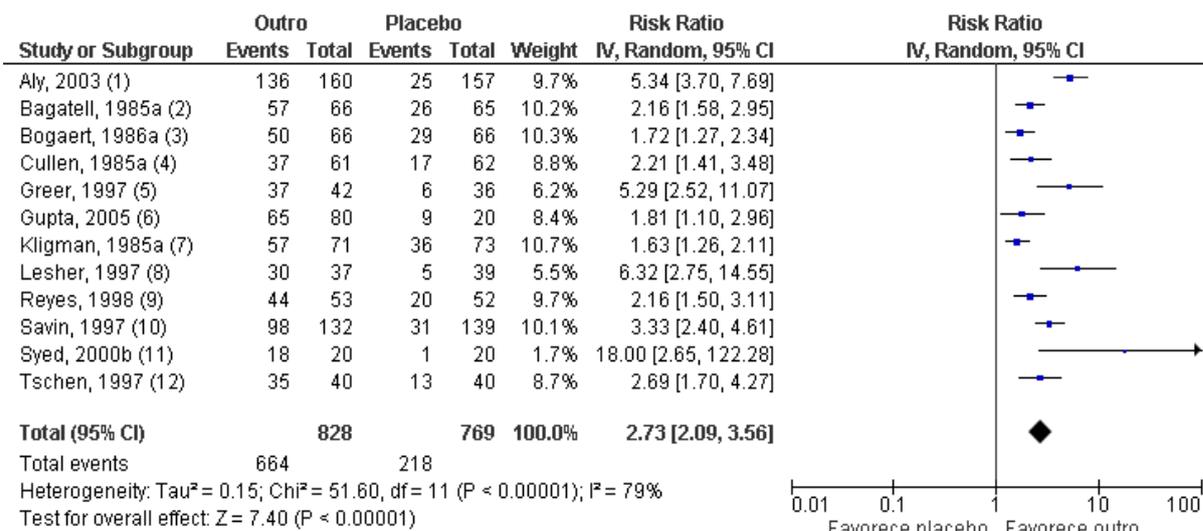
3 OUTROS ANTIFÚNGICOS VERSUS PLACEBO

3.1 Cura Micológica ao Final do Tratamento



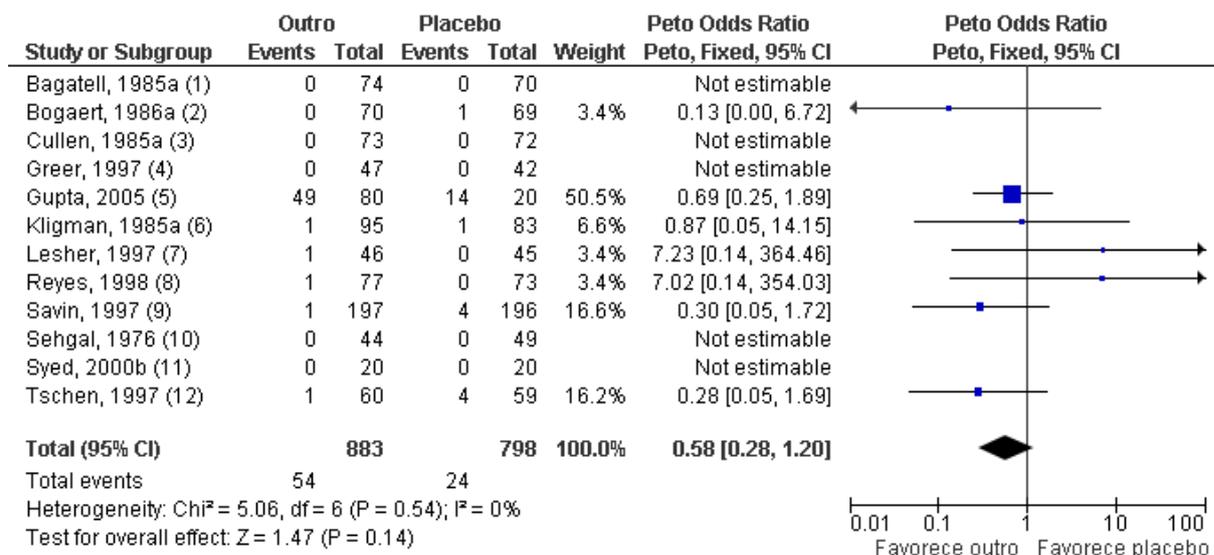
- (1) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e tinea cruris
- (3) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (4) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea corporis
- (5) Ciclopiroxolamina gel 0,77% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (6) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (7) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (8) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Butenafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (10) Ciclopiroxolamina solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (11) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis
- (12) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

3.2 Cura Sustentada



- (1) Ciclopiroxolamina gel 0,77% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 3 semanas
- (2) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea. *Follow-up* de 2 semanas
- (3) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e tinea cruris. *Follow-up* de 2 semanas
- (4) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
- (5) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea corporis. *Follow-up* de 4 semanas
- (6) Ciclopiroxolamina gel 0,77% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
- (7) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (8) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris. *Follow-up* de 4 semanas
- (9) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
- (10) Butenafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 5 semanas
- (11) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 44 semanas
- (12) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas

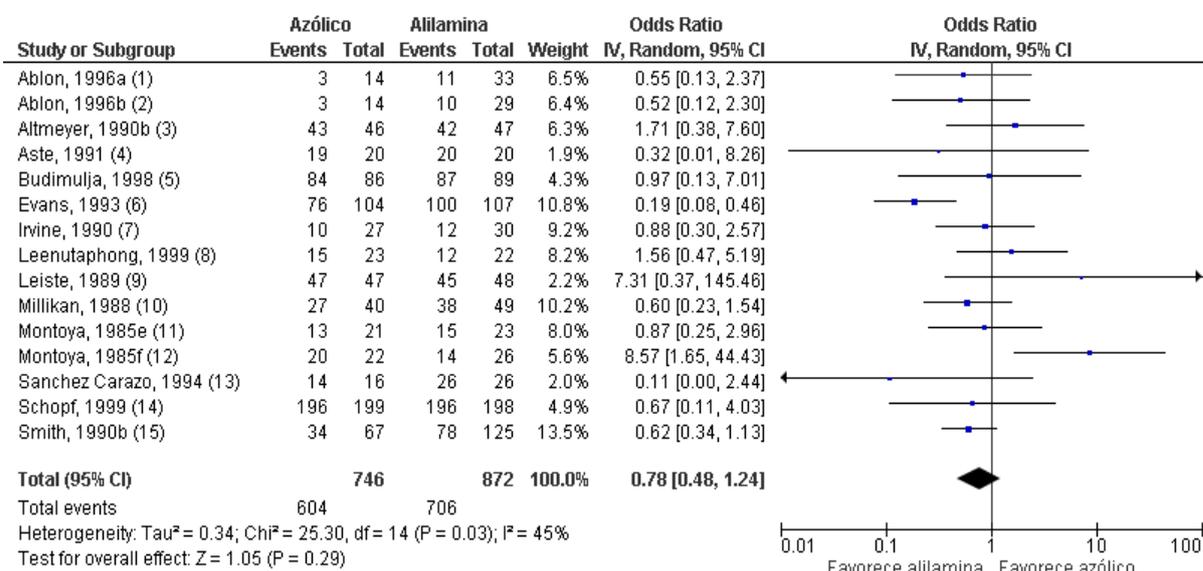
3.3 Segurança



- (1) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (2) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e tinea cruris
- (3) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (4) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea corporis
- (5) Ciclopiroxolamina gel 0,77% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (6) Ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (7) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea cruris
- (8) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Butenafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (10) Ciclopiroxolamina solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatomicoses
- (11) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 10 dias no tratamento de tinea pedis
- (12) Butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

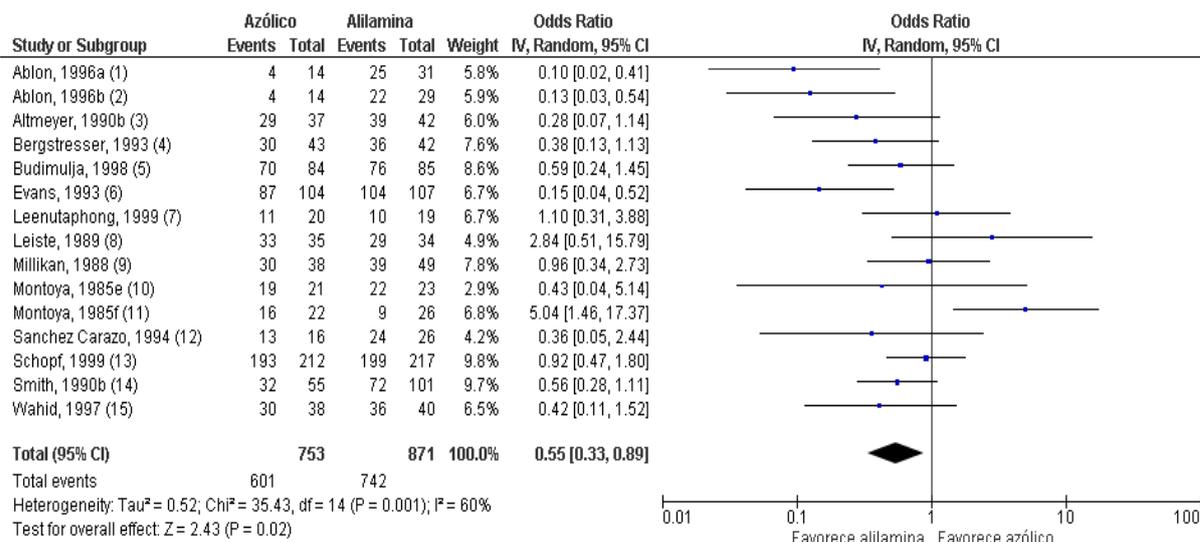
4 AZÓLICOS VERSUS ALILAMINAS

4.1 Cura Micológica ao Final do Tratamento



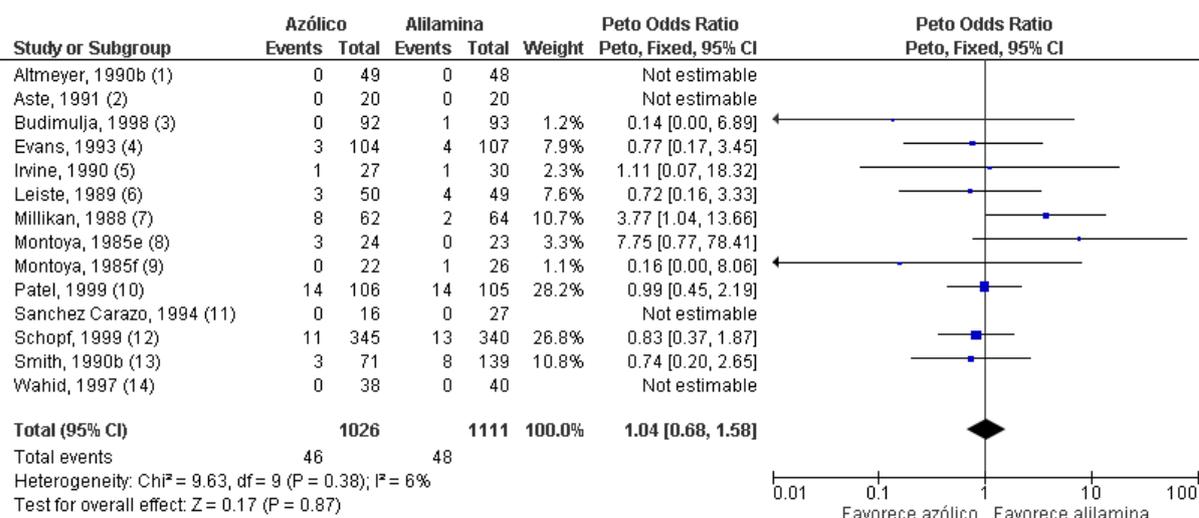
- (1) Oxiconazol loção 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis
- (2) Oxiconazol loção 1% 1 vez ao dia versus naftifina gel 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Fenticonazol creme 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina creme 2% 1 vez ao dia por 18 dias no tratamento de dermatomicoses
- (4) Bifonazol creme 1% 2 vezes ao dia por 26 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 22 dias no tratamento de tinea versicolor
- (5) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 21 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea cruris
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea pedis
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (8) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina solução 1% 1 vez ao dia por 20 dias no tratamento de dermatomicoses
- (10) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (11) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (12) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (13) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (14) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (15) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

4.2 Cura Sustentada



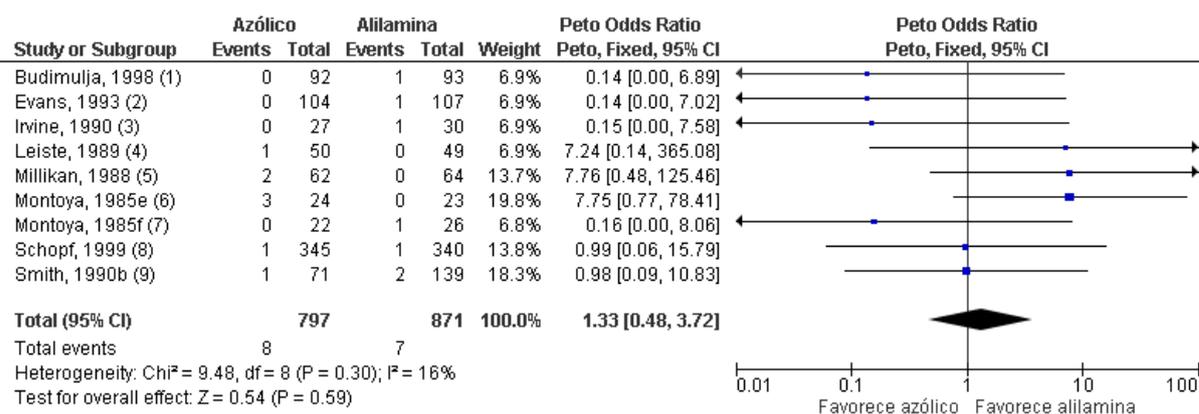
- (1) Oxiconazol loção 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 8 semanas
 (2) Oxiconazol loção 1% 1 vez ao dia versus naftifina gel 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 8 semanas
 (3) Fenticonazol creme 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina creme 2% 1 vez ao dia por 18 dias no tratamento de dermatomicoses. *Follow-up* de 2 a 3 semanas
 (4) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 8 semanas
 (5) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 21 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea cruris. *Follow-up* de 5 semanas
 (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
 (7) Miconazol creme 2% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 6 semanas
 (8) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina solução 1% 1 vez ao dia por 20 dias no tratamento de dermatomicoses. *Follow-up* de 3 semanas
 (9) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 2 semanas
 (10) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses. *Follow-up* de 2 semanas
 (11) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
 (12) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
 (13) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 4 semanas
 (14) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
 (15) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 6 semanas

4.3 Segurança



- (1) Fenticonazol creme 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina creme 2% 1 vez ao dia por 18 dias no tratamento de dermatomicoses
- (2) Bifonazol creme 1% 2 vezes ao dia por 26 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 22 dias no tratamento de tinea versicolor
- (3) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 21 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea cruris
- (4) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias versus no tratamento de tinea pedis
- (5) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (6) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina solução 1% 1 vez ao dia por 20 dias no tratamento de dermatomicoses
- (7) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea cruris e corporis
- (8) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (10) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (11) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (12) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (13) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (14) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 14 dias no tratamento de tinea pedis

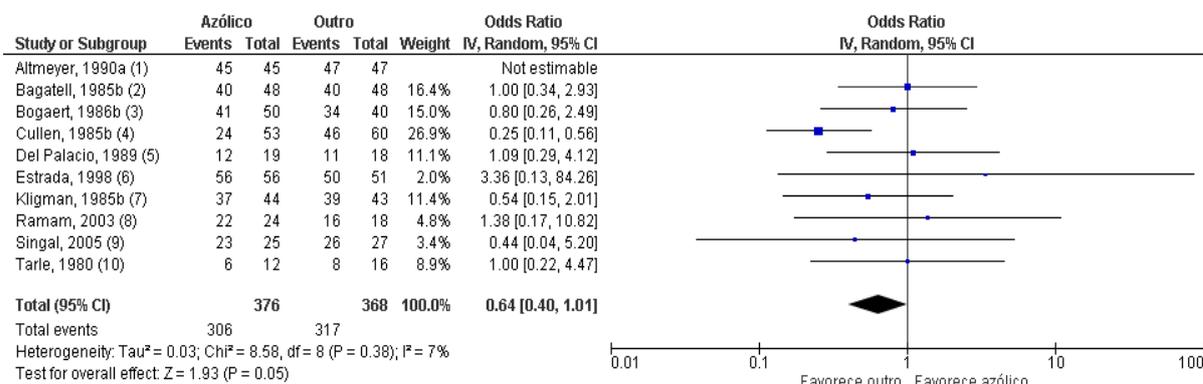
4.4 Tolerabilidade



- (1) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 21 dias versus terbinafina creme 1% 1 vez ao dia por 7 dias no tratamento de tinea cruris
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina creme 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 a 42 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 19 dias versus naftifina solução 1% 1 vez ao dia por 20 dias no tratamento de dermatomicoses
- (5) Econazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea cruris e tinea corporis
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de dermatofitoses
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea versicolor
- (8) Clotrimazol solução 1% 2 vezes ao dia por 28 dias versus terbinafina solução 1% 2 vezes ao dia por 7 dias no tratamento de tinea pedis
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus naftifina creme 1% 1 e 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis

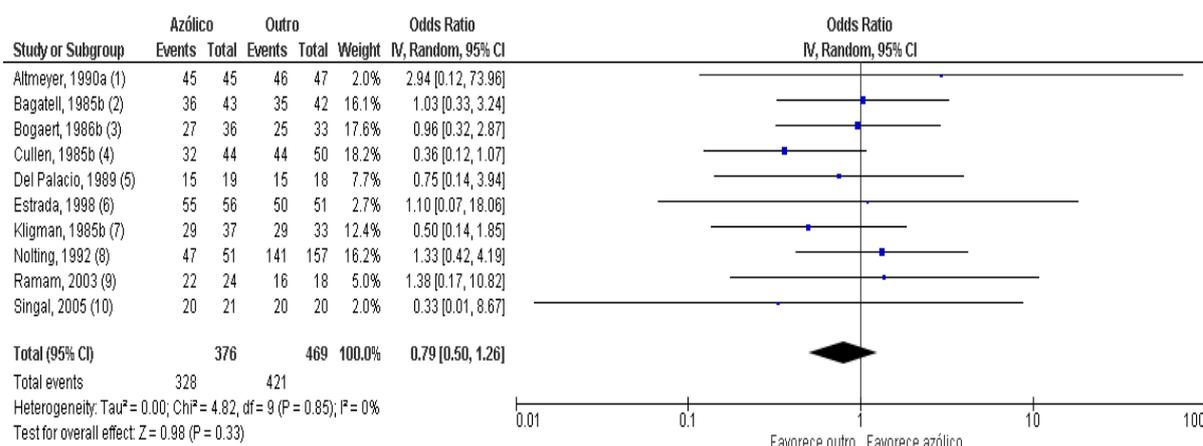
5 AZÓLICOS VERSUS OUTROS NÃO ALILAMÍNICOS

5.1 Cura Micológica ao Final do Tratamento



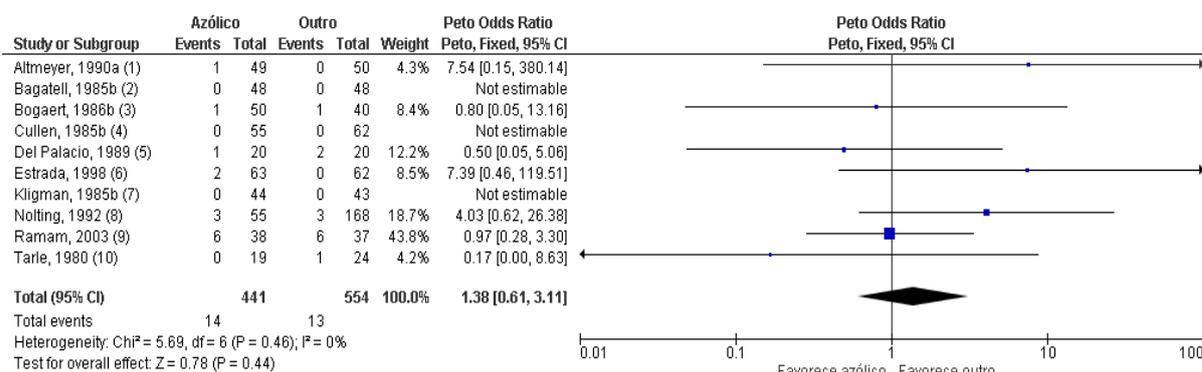
- (1) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 22,5 dias versus ciclopiroxolamina solução 1% 1 vez ao dia por 21,9 dias no tratamento de dermatomicoses
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e cruris
- (4) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (5) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 4,85 semanas versus amorolfina creme 0,5% 1 vez ao dia por 4,66 semanas no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (8) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis
- (10) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de dermatomicoses

5.2 Cura Sustentada



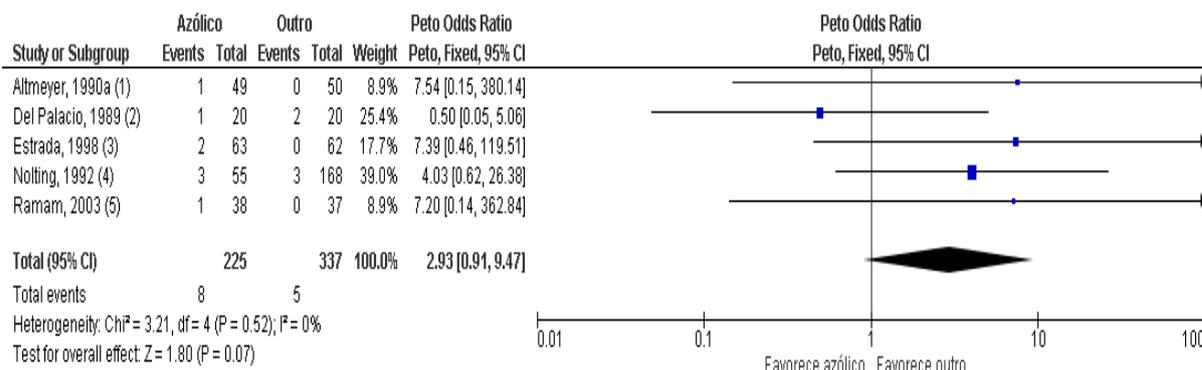
- (1) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 22,5 dias versus ciclopiroxolamina solução 1% 1 vez ao dia por 21,9 dias no tratamento de dermatomicoses. *Follow-up* de 2 semanas
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea. *Follow-up* de 2 semanas
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e cruris. *Follow-up* de 2 semanas
- (4) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor. *Follow-up* de 2 semanas
- (5) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 4,85 semanas versus amorolfina creme 0,5% 1 vez ao dia por 4,66 semanas no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea. *Follow-up* de 3 semanas
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis. *Follow-up* de 2 semanas
- (8) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 25 dias versus amorolfina creme 0,125%, 0,25% e 0,5% 1 vez ao dia por 25,26 e 26 dias, respectivamente, no tratamento de dermatomicoses. *Follow-up* de 1 a 3 sem
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 4 semanas
- (10) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis. *Follow-up* de 4 semanas

5.3 Segurança



- (1) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 22,5 dias versus ciclopiroxolamina solução 1% 1 vez ao dia por 21,9 dias no tratamento de dermatomicoses
- (2) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de candidíase cutânea
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea corporis e cruris
- (4) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 14 dias no tratamento de tinea versicolor
- (5) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 4,85 semanas versus amorolfina creme 0,5% 1 vez ao dia por 4,66 semanas no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea
- (6) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (7) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (8) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 25 dias versus amorolfina creme 0,125%, 0,25% e 0,5% 1 vez ao dia por 25,26 e 26 dias, respectivamente, no tratamento de dermatomicoses
- (9) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis
- (10) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 21 dias no tratamento de dermatomicoses

5.4 Tolerabilidade



- (1) Fenticonazol solução 2% 1 vez ao dia por 22,5 dias versus ciclopiroxolamina solução 1% 1 vez ao dia por 21,9 dias no tratamento de dermatomicoses
- (2) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 4,85 semanas versus amorolfina creme 0,5% 1 vez ao dia por 4,66 semanas no tratamento de dermatofitoses e candidíase cutânea
- (3) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia versus ciclopiroxolamina creme 1% 2 vezes ao dia por 28 dias no tratamento de tinea pedis
- (4) Bifonazol creme 1% 1 vez ao dia por 24,8 dias versus amorolfina creme 0,125%, 0,25% e 0,5% ambas 1 vez ao dia por 25,3; 26 e 25,9 dias, respectivamente, no tratamento de dermatomicoses
- (5) Clotrimazol creme 1% 2 vezes ao dia por 4 semanas versus butenafina creme 1% 1 vez ao dia por 2 semanas no tratamento de tinea cruris e corporis