

LÚCIA RIBEIRO SANTOS SOBANIA

**TRATAMENTO DA *Tinea unguium* COM ITRACONAZOL.
COMPARAÇÃO ENTRE DOIS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do Grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna
do Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná.

Orientador : PROF. DR. WILHEIM BAUMEIER
Co-orientador : PROF. DR. FLÁVIO QUEIROZ-TELLES FILHO

**CURITIBA
1995**

*À Marília,
motivo da minha luta diária e minha esperança no futuro.*

*Aos meus pais,
pelos ensinamentos de vida e pelo amor a mim dedicado.*

AGRADECIMENTOS

Ao Flávio,

Agradeço por sua dedicação e amizade, pelos novos horizontes que tem colocado em minha vida profissional e por ter-me contagiado com o gosto pela micologia. Sem sua orientação competente e seu apoio incondicional, este trabalho jamais se realizaria.

À Silvia e à Mariana,

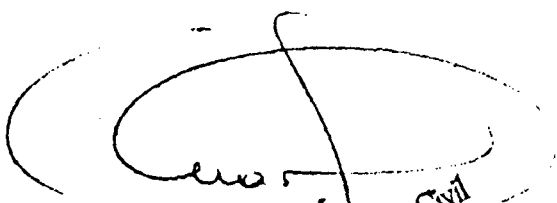
Por sua tolerância e compreensão nos muitos momentos que as privei da companhia do Flávio e pelo carinho a mim dispensado.

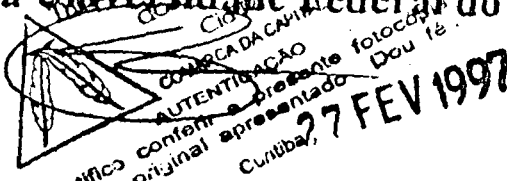
Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências da Saúde
Departamento de
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA-MESTRADO

DECLARAÇÃO

DECLARO para os fins devidos que, em 22 de novembro de 1995, **LÚCIA RIBEIRO SANTOS SOBANIA**, apresentou e defendeu Dissertação de Conclusão do *Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna-MESTRADO*, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "TRATAMENTO DA TINEA UNGUIUM COM ITRACONAZOL. COMPARAÇÃO ENTRE DOIS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS", sendo-lhe concedido o título de Mestre em MEDICINA INTERNA, área de concentração DERMATOLOGIA.

Curitiba, 22 de novembro de 1995.


Professor **ROBERTO PIRAJÁ-MORITZ DE ARAUJO**
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna-
MESTRADO da Universidade Federal do Paraná


AUTENTICAÇÃO
Certifico conforme apresentado fotocopiado com o original apresentado Dou fé.
Curitiba, 27 FEV 1997

Aos colegas,

*Dr. Carlos Bastos
Dr Jesus Rodriguez Santamaria
Dra Lilian Nishino
Dra Noeli do Rocio Vigo Milanez*

Pela ajuda inestimável na realização deste trabalho. Seu profissionalismo, humanidade e bom senso nortearam os caminhos do CEDISA e de muitos que, como eu, tiveram o privilégio de acompanhá- los em alguma etapa desta jornada.

Às minhas amigas,

Dra Gisele F. P. Bordignon

Dra Rosângela L. Pinheiro

Dra Marisol Muro

Srta Adriana F. Gabriel

Sra. Emília Marico Giussani

O seu apoio e ensinamentos foram fundamentais para o meu despertar nos caminhos da micologia. Agradeço pela dedicação do laboratório de micologia e espero que muitos ainda possam desfrutar do ambiente profissional e amistoso que lá encontrei.

*Aos pacientes que participaram deste trabalho,
Pela sua colaboração e paciência durante todo o acompanhamento*

RESUMO

Um estudo aberto, prospectivo, randomizado, foi realizado, empregando-se o itraconazol na terapêutica da onicomicose causada por dermatófitos. Foram comparados dois grupos de pacientes, um que recebeu o itraconazol diariamente (grupo D = 17 pacientes) e outro onde a terapêutica foi administrada sob a forma de pulsoterapia (grupo P = 18 pacientes). Nos dois grupos, o itraconazol foi administrado durante 3 meses. Os grupos foram analisados de modo comparativo quanto à eficácia e toxicidade dos esquemas terapêuticos. Ao final da terapêutica, 59% dos pacientes do grupo D e 39% do grupo P, apresentaram-se clinicamente responsivos. Após 4 meses de seguimento pós-terapêutico, 77% dos pacientes do grupo D e 72% do grupo P, obtiveram resposta clínica ao tratamento. Numa segunda avaliação pós-terapêutica, aos 16 meses, todos os pacientes que compareceram ao exame e que eram responsivos na avaliação anterior, mantiveram este critério. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em ambos os períodos de avaliação da resposta terapêutica. Os dois esquemas foram bem tolerados pelos pacientes, não ocorrendo diferenças estatisticamente significativas de incidência de toxicidade clínica ou laboratorial. Em relação à quantidade total de itraconazol ingerida em cada esquema terapêutico, os pacientes do grupo D, receberam 2,14 vezes mais itraconazol que os do grupo P. Concluímos que a administração do itraconazol sob a forma de pulsoterapia, é tão eficaz quanto o esquema diário, com a vantagem de apresentar menor custo por tratamento devido à menor quantidade de medicamento utilizada.

ABSTRACT

The pharmacokinetic profile of itraconazole in the nails rose up a new concept in the therapy of onychomycosis. The sustained levels that this compound achieves in the nails allows one to employ intermittent pulse therapy which is more convenient for the patient because it reduces drug intake to one week in a month. Nevertheless, comparative data of daily administered itraconazole versus pulse therapy are missing. The aim of this study was to compare the efficiency and toxicity of both therapeutic schemes. We compared in a randomized trial, two groups of patients with clinically and mycologically proved dermatophytic onychomycosis. The first group (D, 17 patients) received 200 mg of daily itraconazole during 3 months and the second group (P, 18 patients), received 400 mg of itraconazole per day for a week in each month, during 3 months. The severity of the nail disease was assessed by the measurement of the lesions, according to the method of Zaias. Nail lesions were followed during therapy by clinical and mycological examinations while itraconazole's toxicity was studied by hematological and biochemical parameters. At the end of the 3 months therapy, 59% of group D and 39% of group P were clinically responsive. After a median follow up of 4 months (1 - 6 months), starting at the end of the therapy period, 77% patients from group D and 72% from group P, reached clinical response. There was no statistical difference between the two groups ($p < 0.05$). In both, itraconazole intake was well tolerated in clinical and laboratorial terms. Our results show that both itraconazole schemes can be used in the management of dermatophytic onychomycosis. However, the total drug intake in group D patients was 2.14 higher than in group P. This difference was statistically significant and suggests that pulse therapy with itraconazole may be a more convenient and economical regimen to treat patients with onychomycosis.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| | 1 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 2 |
| 2 OBJETIVOS | 3 |
| 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 4 |
| 3.1 ANATOMIA UNGUEAL..... | 4 |
| 3.2 OS DERMATÓFITOS | 6 |
| 3.3 AS FORMAS CLÍNICAS DA ONICOMICOSE..... | 7 |
| 3.4 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO DERMATOFÍTICA DA UNHA..... | 8 |
| 3.5 RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO NAS ONICOMICOSSES..... | 10 |
| 3.6 AS DROGAS ANTIFÚNGICAS | 12 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 15 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO | 15 |
| 4.2 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO | 17 |
| 4.3 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE..... | 18 |
| 4.4 MÉTODOS ESTATÍSTICOS..... | 18 |
| 4.5 PROGRAMAS DE INFORMÁTICA EMPREGADOS | 19 |
| 5 RESULTADOS..... | 19 |
| 5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA | 19 |
| 5.2 AVALIAÇÃO MICOLÓGICA | 22 |
| 5.3 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE..... | 23 |
| 5.5 RESPOSTA À TERAPÊUTICA | 24 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 25 |
| 7 CONCLUSÕES | 33 |
| 8 ANEXO I..... | 33 |
| 8.1 DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE ZAIAS..... | 34 |
| 8.2 TÉCNICA PARA COLETA DO MATERIAL UNGUEAL..... | 34 |
| 8.3 TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DA CULTURA | 35 |
| 8.4 TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DO EXAME MICOLÓGICO DIRETO..... | 35 |
| 8.5 TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DO MICROCULTIVO SEGUNDO RIDDEL | 36 |
| 8.6 MEIOS DE CULTURA UTILIZADOS | 36 |
| 8.6.1 <i>Ágar Sabouraud</i> | 36 |
| 8.6.2 <i>Ágar Sabouraud com Cicloheximidina e Cloranfenicol</i> | 37 |
| 8.6.3 <i>Ágar Batata e Glicose</i> | 38 |
| 9 ANEXO II..... | 38 |
| 9.1 FICHA DE PROTOCOLO | 38 |
| 9.2 CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO..... | 43 |
| 10 ANEXO III..... | 44 |
| 10.1 VALORES LABORATORIAIS NORMAIS | 44 |
| 10.1.1 <i>Hemograma</i> | 44 |
| 10.1.2 <i>Bioquímica</i> | 44 |
| 11 ANEXO IV | 45 |
| 11.1 FIGURAS | 45 |
| 11.2 TABELAS..... | 48 |

1 Introdução

Onicomicose é o termo amplo que define qualquer infecção ungueal causada por fungo dermatófito, levedura ou fungos filamentosos não dermatófitos. De forma específica, é denominada tinea unguium quando causada por dermatófitos, os agentes etiológicos mais freqüentes. As onicomicoses acometem 3 a 13% da população em geral e representam uma parcela importante da patologia ungueal, pois estima-se que em nosso meio representem 15 a 40% das onicopatias^{37, 48, 67}

Na maioria das vezes, queixas resultantes das onicomicoses, são principalmente de ordem estética, e são consideradas por muitos como pertencentes ao domínio da cosmetologia, sem considerar as repercussões que podem acarretar à saúde geral do indivíduo. De forma geral o conceito da própria saúde, a aparência física e limitações funcionais nas atividades que envolvem os pés e as mãos são problemas que afetam os indivíduos com infecção fúngica das unhas. Assim, os portadores de onicomicoses freqüentemente se adaptam à sua condição, porém não sem continuar experimentando desconforto e diminuição da qualidade de vida, fatos que justificam o empenho médico no tratamento destas afecções^{52, 53}.

O tratamento da onicomicose constitui-se, contudo, em um desafio terapêutico, pois os índices de cura eram, até há algum tempo, muito aquém dos desejados. Este fato deve-se, em grande parte, às características peculiares do tecido ungueal que torna-se um alvo de difícil penetração para os antifúngicos tópicos e, quando parasitado por fungos, deve ser tratado com drogas que, administradas por um período suficientemente prolongado, sejam incorporadas à matriz, penetrando assim em toda a lâmina em formação e atingindo

finalmente os agentes da infecção. Drogas como a griseofulvina e o ketoconazol, utilizadas classicamente no tratamento das infecções fúngicas das unhas, foram um grande avanço, contudo, ambas requerem uso prolongado, sendo necessária sua administração por períodos de até 12 meses, devido à incapacidade destas drogas de se ligarem de forma prolongada à queratina ungueal^{15, 46, 53}.

O uso continuado e prolongado de medicação oral freqüentemente é responsável pelo abandono do tratamento, seja por intolerância, frustração com os resultados terapêuticos ou pelo seu custo elevado. Estes fatos determinam maior disseminação da infecção ou mesmo resistência à medicação. Após a introdução de novas opções terapêuticas como a terbinafina, para onicomicoses dermatofíticas e o itraconazol^{40, 64}, para infecções fúngicas em geral, o tempo de tratamento modificou-se significativamente^{47,70}. O itraconazol é um derivado triazólico com amplo espectro antifúngico. Sua administração, na dose de 200 mg diários por três meses permite a manutenção de níveis terapêuticos eficazes em fragmentos ungueais distais por períodos de até 9 meses após a suspensão da ingestão. Este fato abriu novas perspectivas na terapêutica das onicomicoses, empregando-se a ingestão intermitente do itraconazol, conhecida também como pulsoterapia, que consiste na administração de esquemas de 400 mg diários durante uma semana em cada mês, em séries de 3 a 4 meses.^{10, 70}

Apesar da conhecida eficácia dos esquemas diários e de pulsoterapia, desconhece-se se há superioridade de eficácia ou de tolerabilidade entre os dois esquemas.

2 Objetivos

Baseados na farmacocinética do itraconazol o presente estudo objetiva comparar de maneira randomizada a eficácia e a toxicidade desta droga no tratamento da onicomicose causada por dermatófitos, quando empregada sob forma de ingestão diária e como pulsoterapia.

3 Revisão bibliográfica

3.1 Anatomia ungueal

Assim como o pêlo, a unha é formada por uma invaginação da epiderme para a derme e anatomicamente constitui-se de três partes distintas : a lâmina, a matriz e a borda livre.

A lâmina ungueal tem formato retangular e se apóia sobre o leito ungueal, com o qual está firmemente unida. A prega ungueal proximal cobre aproximadamente um quarto da unha, enquanto as pregas ungueais laterais só cobrem uma estreita margem de ambos os lados da lâmina. Na porção mais proximal da unha encontra-se a lúnula, que representa a porção mais distal da matriz. Até o momento desconhece-se a razão da lúnula ter cor branca. A lâmina ungueal distal à lúnula é translúcida , parecendo rosada devido aos vasos do leito ungueal. A superfície abaixo da margem livre da unha é contínua à epiderme abaixo da lâmina ungueal, denominada hiponíquio.

A prega ungueal proximal consta de duas superfícies epiteliais, uma dorsal e outra ventral, que ao se unirem projetam-se sobre a superfície ungueal distal formando o eponíquio. Esta estrutura é composta pelo estrato córneo modificado e serve para proteger

as estruturas localizadas na base da unha, especialmente a matriz germinativa, de agressões e de patógenos do meio ambiente. As pregas ungueais laterais continuam-se com a prega lateral dos dedos e estão unidas medialmente pelo leito ungueal. Tanto a prega ungueal lateral como a proximal possuem estrutura similar à da pele adjacente, porém carecem de linhas dermatoglíficas e de glândulas sebáceas. A queratinização das pregas se faz pela queratohialina formada pela camada granulosa da epiderme. (Figura 1 A)

A matriz ungueal pode ser subdividida em dorsal (proximal) e intermediária (distal), sendo a segunda localizada abaixo da lâmina ungueal até o bordo distal da lúnula. Da matriz ungueal deriva a maior parte da unha, porém atualmente aceita-se que o leito ungueal contribui para a formação da superfície profunda da lâmina (matriz ventral). Como na epiderme cutânea, a matriz possui uma camada basal com capacidade mitótica produtora de queratinócitos que se diferenciam, endurecem, morrem e contribuem para formar a lâmina, que é portanto análoga ao estrato cóneo epidérmico. Os queratinócitos da matriz ungueal amadurecem e queratinizam-se sem formação de queratohialina. A matriz ungueal contém melanócitos em suas camadas mais inferiores que pigmentam os queratinócitos. Em condições normais o pigmento não é visível em indivíduos de raça caucasiana, porém muitos indivíduos de raça negra mostram uma pigmentação em forma de bandas longitudinais⁶⁹.

A lâmina ungueal é constituída por três camadas horizontais formadas por células escamosas aplanadas e estreitamente justapostas, graças à suas tortuosas e entrelaçadas membranas plasmáticas⁴⁴. A camada dorsal é mais delgada, a camada intermediária confere resistência ao tecido e a camada ventral é derivada da matriz ungueal. A camada dorsal e intermediária são ricas em fosfolipídeos, o que confere flexibilidade à estrutura. A dureza da unha relaciona-se ao elevado teor de enxofre da sua matriz protéica, contrastando com a

matriz relativamente frouxa da epiderme. O leito e a matriz ungueais possuem um rico suplemento sanguíneo, procedente principalmente do par de artérias digitais, porém a lâmina ungueal em si é totalmente avascularizada. A camada córnea do leito e da lâmina ungueais são firmemente unidas e a formação da lâmina é acompanhada pelo movimento de crescimento das células queratinizadas do leito ungueal^{19, 28, 36}. (Figura 1B,C).

3.2 Os dermatófitos

Os dermatófitos são um grupo de fungos altamente especializados, capazes de parasitar o tecido queratinizado do homem e animais. Os agentes etiológicos das dermatofitoses são classificados em três gêneros anamórficos (forma assexuada o fungo): *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*, dependendo das características de seus macroconídeos. As formas sexuadas destes mesmos fungos são classificadas dentro do gênero *Arthroderma*. Até o momento há 40 espécies de dermatófitos anamórficos reconhecidos : 2 espécies de *Epidermophyton*, 16 espécies de *Microsporum* e 24 espécies de *Trichophyton*. Onze destas espécies não são consideradas patogênicas ao homem^{48, 49, 67, 80}

Os dermatófitos podem ainda ser divididos em três grupos, conforme seus reservatórios naturais e preferência por hospedeiros : antropofílicos (têm o homem como hospedeiro primário e raramente são encontrados em animais), zoofílicos (parasitam animais e frequentemente também o homem) e geofílicos (vivem no solo e ocasionalmente parasitam o homem e animais).

As espécies geofílicas podem ser consideradas ancestrais dos dermatófitos patogênicos ao homem. Tornaram-se “fungos queratofílicos” após adquirir a capacidade de

decompor queratina, adaptação conseqüente à íntima associação com os animais, habitando seus pêlos e seus ninhos em contato com o solo. Na seqüência deste mecanismo evolutivo, algumas destas espécies perderam a afinidade pela queratina animal e tornaram-se antropofílicas, perdendo a capacidade de sobreviver no solo. Assim, espécies antropofílicas como o *Microsporium audouinii* e *Trichophyton rubrum* raramente causam infecção em animais e outras espécies nunca foram recuperadas a partir destes. Este mecanismo adaptativo tem grande relevância na relação parasito-hospedeiro, uma vez que as espécies menos afeitas ao convívio com a queratina humana apresentam-se com um potencial antigênico muito maior que aquelas mais evoluídas e adaptadas. Desta forma, espécies zoofílicas como o *Microsporium canis* e *Trichophyton mentagrophytes* podem virtualmente infectar qualquer mamífero, porém causam reações diferentes na pele humana e animal, incitando maior resposta inflamatória no homem do que outras espécies antropofílicas.

Muitos dos dermatófitos patogênicos ao homem são cosmopolitas, porém cada espécie tem certas características em sua distribuição geográfica e mesmo espécies amplamente distribuídas, têm variantes regionais. Ainda, a prevalência destes fungos cosmopolitas está constantemente sujeita a alterações influenciadas pelas mudanças do meio ambiente^{13, 14, 46, 49, 67, 80}.

Em nosso meio as espécies mais freqüentemente envolvidas na etiologia da tinea unguium são *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, nesta ordem de prevalência^{1, 72, 73, 80}.

3.3 As formas clínicas da onicomicose

DeGreff²⁴, classifica as onicomicoses em quatro formas:

- * Distal e Lateral: tipo mais comum de onicomicose. A afecção ocorre sob o leito ungueal acometendo as porções distais e/ou laterais da lâmina ungueal. As alterações mais frequentes são a onicolise, hiperqueratose, paroníquia, discromias e distrofias.
- * Branca superficial: Discromia caracterizada por manchas brancas, bem delimitadas na superfície ungueal que podem coalescer formando discromia total.
- * Proximal: O acometimento inicia-se pela prega proximal da unha, é a forma mais rara de manifestação.
- * Total distrófica: Acometimento de toda a lâmina ungueal que desaparece deixando um leito espessado, ocasionalmente albergando alguns fragmentos residuais de lâmina. Pode ser a evolução final de qualquer uma das três formas clínicas.

3.4 Patogênese da infecção dermatofítica da unha

A estrutura queratinizada e espessa da unha, assim como sua lenta renovação e localização nas extremidades onde a circulação é deficiente e está sujeita a traumatismos, determinam a cronicidade da infecção fúngica ungueal¹³.

Nas forma distal e lateral o fungo penetra pela queratina mole do hiponíquio no bordo lateral da unha e se estende ao leito e à lâmina ungueal por uma rede de túneis que escava na queratina dura (retículo transversal de Alkiewicks)⁸⁶ não havendo invasão da matriz já que o fungo não invade tecidos vivos. A maioria dos dermatófitos invade primeiro a camada ventral por esta estar em contato com o leito ungueal, ocasionalmente a camada intermediária é envolvida no processo infeccioso. A camada dorsal da lâmina ungueal raramente está infectada, exceto na forma branca superficial, onde a penetração se faz pela

camada superficial da unha. A forma proximal começa pela lúnula, afeta o epiníquio e a parte proximal da lâmina. Em geral o ataque segue a contracorrente do crescimento ungueal. O fungo irrita o leito e estimula a produção de queratina mole, resultando na hiperqueratose subungueal, esta e os detritos são um meio fértil para o crescimento de fungos e bactérias. Na parte distal os fungos morrem na queratina dura por falta de nutrientes²⁹. A doença pode parar em qual quer estágio ou passar rapidamente por todos eles e chegar a uma forma distrófica total^{1, 4, 7, 82}.

O mecanismo de destruição da lâmina não está claro. Especula-se que possa ocorrer separação mecânica das lamelas ou que um processo enzimático possa estar envolvido⁷. Raubitschek⁶³ em 1961 defendia a ceratólise mecânica através do crescimento das hifas nos pêlos e unhas e conseqüente alteração física severa. O fungo se nutriria de substâncias presentes nos espaços intercelulares e a separação seria provocada por um desarranjo da matriz. Poucos experimentos têm sido feitos para testar a penetração da unha por dermatófitos. Em um modelo *in vitro* foi demonstrado que os artroconídeos do *Trichophyton mentagrophytes* aderem e penetram a superfície ventral das unhas dos pés e das mãos dentro de 6 horas após a inoculação, na ausência de nutrientes adicionais. Após 24 horas estabelecem-se microcolônias e após 3 dias observa-se a penetração da lâmina pelos espaços intercelulares. Com incubações mais longas observa-se todas as camadas da unha com hifas formando canais e segmentando-se em artroconídeos. Este crescimento é unidirecional e ocorre dentro dos espaços intercelulares⁶⁵. Atualmente aceita-se que a colonização dos tecidos queratinizados por fungos implique na elaboração de proteases: ceratinase, lactase e colagenase, que hidrolisam as proteínas para o aporte de aminoácidos necessário ao crescimento miceliano e que atuam em diferentes pH. Sua presença também é

importante para o desencadeamento de fenômenos de hipersensibilidade. Na ausência de glicose há atividade proteolítica em todas as espécies de dermatófitos. A presença de glicose diminui ou abole esta atividade. Provavelmente as proteases são compostas por dois complexos enzimáticos, um alcalino que atua contra ceratina e um neutro, capaz de hidrolisar pêlos e esclatina⁵⁶. A capacidade enzimática de uma mesma cepa varia com as condições de crescimento no paciente e com seus mecanismos de defesa¹³.

3.5 Relação parasito-hospedeiro nas onicomicoses

O principal mecanismo de defesa do hospedeiro parece ser a integridade da pele e a manutenção da secura da sua superfície. A maceração e o trauma favorecem a penetração do fungo tornando-se a unha um dos locais mais susceptíveis. A acidez da pele é um fator de grande importância na defesa e este baixo pH é determinado pelos lipídeos da camada córnea e pela secreção sebácea e sudorípara. Apesar do poder fungistático do suor a transpiração excessiva como ocorre nos pés, pode levar à neutralização destas gorduras pela amônia resultante da degradação bacteriana da uréia. A baixa incidência de tinea capitis após a puberdade parece estar correlacionada com o aumento da produção de ácidos graxos livres, contudo nos locais onde as glândulas sebáceas são poucas ou inexistentes, como nos pés, haveria uma maior incidência de infecção fúngica^{71, 87}. Depois de colonizar a camada córnea, a infecção ainda poderá ser limitada pela eliminação mecânica do agente, através da aceleração da velocidade de multiplicação das células epidérmicas¹³. A simples presença do fungo suscita uma reação inflamatória mediada por células que resulta neste aumento da atividade dos queratinócitos. Algumas espécies extremamente adaptadas ao parasitismo

humano, como o *T. rubrum* por exemplo, são capazes de inibir a imunidade celular e a proliferação reacional de queratinócitos através de uma toxina lipofílica ligada às mananas de sua parede celular, evadindo-se assim dos mecanismos básicos de defesa e causando pouca resposta inflamatória, possibilitando uma convivência mais estável com o hospedeiro¹⁶.

Alguns mecanismos inespecíficos de defesa, previnem a invasão da derme e da circulação sanguínea, mesmo na ausência de imunidade. A presença de um agente fungistático no soro foi demonstrada por Lorincz e cols⁵¹ e por Blanck e cols⁸. Atualmente aceita-se que este fator seja a transferrina, que ligando-se ao ferro, compete com o dermatófito para quem a presença deste elemento é essencial na produção de suas enzimas. O fator inibidor sérico é o mais importante mecanismo secundário de defesa, mas provavelmente não afeta a colonização inicial, visto que sua quantidade na superfície da queratina é mínima. Por outro lado o conteúdo de ferro pode estar ligado à cronicidade destas infecções em alguns indivíduos¹⁶. Outro fator sérico, descrito posteriormente por YU e colaboradores, é a $\alpha 2$ macroglobulina, proteína inibidora da queratinase, que existe no soro de indivíduos normais⁸⁸.

A imunidade humoral tem papel pequeno na resistência adquirida visto que os anticorpos demonstrados não são espécie-específicos e apresentam reação cruzada com outros dermatófitos⁸⁴, com componentes da microbiota da pele, com isoantígenos do grupo sanguíneo A e com a substância intercelular da epiderme^{13, 17, 34, 39}. Além disto sua persistência é por curto período de tempo^{17, 18} e a presença de títulos mais elevados nas infecções crônicas demonstra que estes não são eficazes em debelar a infecção⁴².

A imunidade celular é o principal mecanismo de defesa contra as infecções fúngicas^{9, 17, 31, 34, 39, 45}. A resposta inflamatória é mais tardia após uma exposição inicial ao fungo e com o desenvolvimento da imunidade celular a reação inflamatória diminui ou até involui totalmente. Na reexposição a resposta é mais precoce e a resolução mais rápida, havendo maior dificuldade de demonstrar a presença do dermatófito. É provável que na primeira exposição os antígenos da parede fúngica se difundam no estrato córneo e estimulem os linfócitos. São produzidos mediadores químicos da inflamação atuantes nas células do hospedeiro com ruptura das barreiras da epiderme, permitindo que os fatores inibidores plasmáticos atinjam o fungo. Se a reinoculação for muito precoce, a resposta inflamatória pode ser menos efetiva. A imunidade é limitada e depende do local, sendo máxima quando a reinoculação for na mesma área. Alguns pacientes nunca desenvolvem imunidade celular ou a fazem em menor intensidade e evoluem com infecção crônica. Talvez existam fatores séricos nos pacientes com infecção crônica que bloqueiem a reação dando pouca resposta tecidual¹³. A variação da resposta celular depende do local da infecção e da espécie de dermatófito, o que é exemplificado pelas lesões crônicas da região plantar e da unha, especialmente por *T. rubrum*.

3.6 As drogas antifúngicas

Até a década de 80, as drogas sistêmicas usadas para o tratamento das onicomicoses em geral eram a griseofulvina e o ketoconazol.

A griseofulvina, primeiro antifúngico sistêmico usado de forma ampla no tratamento das onicomicoses, é um produto metabólico de várias espécies de *Penicillium* e foi isolada pela primeira vez em 1939, porém só passou a ser utilizado como agente terapêutico a

partir de 1958. A droga não tem atividade contra bactérias e leveduras e na prática seu emprego se restringe às infecções dermatofíticas. Atua inibindo a síntese do ácido nucléico e sua atividade é mais evidente em células mais jovens e com metabolismo mais ativo, próximas ao extremo da hifa. Pode ser considerada um fungistático uma vez que os fungos permanecem viáveis após longos períodos em contato com a droga e voltam a crescer após a interrupção desta. A griseofulvina aparece no estrato córneo após uma média de 8h da ingestão de uma dose, porém após períodos igualmente rápidos desaparece desde se a medicação for interrompida devido a sua baixa afinidade com a queratina. É metabolizada no fígado e seus produtos excretados pelos rins e através da bile, o que confere à droga algum risco de hepatotoxicidade^{19, 30, 53}. Com o surgimento do ketoconazol em 1977, o primeiro derivado imidazólico de uso sistêmico sintetizado, houve uma nova opção terapêutica para as infecções fúngicas das unhas com a vantagem de ter maior espectro de ação, atingindo também leveduras, e com maior afinidade pela queratina. O ketoconazol age através da inibição da síntese do ergosterol, elemento fundamental na constituição da parede do fungo e é considerada uma droga fungicida. A droga pode ser detectada nas partes mais distais da unha após apenas 11 dias de tratamento, porém o tempo de persistência após descontinuação deste é variável⁵³, sabendo-se contudo que não se trata de droga de depósito prolongado, o que é comprovado pela pronta piora do quadro clínico quando os pacientes são obrigados a interromper o tratamento. O relato de vários casos de hepatotoxicidade relacionados à ingestão de ketoconazol limitou seu uso, já que na maioria das vezes estes casos estão relacionados ao tempo de exposição à droga⁵³ e a terapêutica das onicomioses requer administração tão longa quanto 6 a 12 meses¹⁵.

A terbinafina é um composto do grupo das alilamina, que atua *in vitro* contra dermatófitos e outros fungos filamentosos⁷⁷, porém com pouca ação sobre leveduras. Níveis terapêuticos desta droga são detectados na parte distal da lâmina ungueal após uma média de 8 semanas de iniciado o tratamento e há evidências de que concentração acima da Concentração Inibitória Mínima para a maioria dos dermatófitos persista por 2 a 3 semanas após interrompida a administração oral^{6, 32, 41, 76}. Os níveis teciduais parecem declinar paralelamente com os níveis plasmáticos, o que pode indicar uma falta de afinidade com os tecidos queratinizados. Além disto, os níveis de terbinafina detectados nas 12 semanas é semelhante aqueles das 4 semanas, sugerindo que não haja acúmulo da droga por longos períodos na unha⁵⁵. Os esquemas terapêuticos atuais preconizam o uso da terbinafina na dose de 250 mg/d por 3 a 6 meses⁴³ para unhas dos pés e das mãos com índices de cura comparáveis para ambas as durações do tratamento, em torno de 80%^{3, 33}. A droga é bem tolerada e seus efeitos colaterais restringem-se em geral a leves sintomas gastrointestinais ou cutâneos em aproximadamente 10% dos pacientes^{20, 78}.

O itraconazol (ITZ), um derivado triazólico sintetizado em 1980, tem-se mostrado ativo *in vitro* e *in vivo* contra um grande espectro de fungos patogênicos, inclusive leveduras e dermatófitos^{27, 70}. Publicações recentes, sugerem que na terapêutica das dermatofitoses, o ITZ apresenta índices de cura clínica e micológica superiores aos da griseofulvina^{2, 61}, com menos toxicidade que o ketoconazol^{53, 55}. Os diferentes esquemas recomendados para as várias formas de dermatofitoses, tem sido: Tinha corporis e tinha cruris, 100 mg/dia por 15 dias^{25, 58}. Tinha manum e tinha pedis, 100 mg/dia por 30 dias^{25, 74}. Tinha capitis, 100 mg/ dia por 60 dias e tinha unguiun, 100 mg/dia por 3 a 6 meses^{50, 63}. Os estudos farmacocinéticos com o ITZ, revelaram que a droga é lipofílica, possuindo uma grande afinidade por tecidos

ricos em lípidos e queratina^{12, 25}. Concentrações elevadas de itraconazol são encontradas no tecido celular subcutâneo, pulmonar, sistema nervoso central, fígado e extrato córneo. A concentração a nível de epiderme é muitas vezes superior à concentração inibitória mínima contra os dermatófitos e aproximadamente 10 vezes superior à concentração plasmática, principalmente em regiões de alta densidade de glândulas sebáceas. Os níveis plasmáticos de itraconazol desaparecem após uma semana de descontinuação de ingestão e podem ser detectadas na epiderme, em níveis terapêutico, até 4 semanas após a interrupção do medicamento^{26, 53, 70}. As concentrações no tecido ungueal podem ser detectados até 9 meses após a interrupção do tratamento²¹. Estas características farmacocinéticas, permitem que um dos principais dogmas da terapêutica das dermatofitoses sejam revistos, como a necessidade de continuar-se o tratamento por algum tempo após a cura clínica^{35, 68, 79}.

4 Materiais e métodos

4.1 Desenho do estudo

Foi feito um estudo aberto, prospectivo, comparativo e, no qual foram incluídos indivíduos com onicomicose por dermatófitos em atividade, comprovadas por exame clínico e micológico sem utilizar outros antifúngicos nos últimos 30 dias, e que forneceram por escrito o consentimento para participar da investigação.

Foram excluídos pacientes gestantes, portadores de insuficiência hepática ou em uso de rifampicina, fenitoína, digoxina, ciclosporina, antiácido ou inibidores de receptores H2.

A avaliação inicial consistiu de exame clínico geral e dermatológico, com descrição clínica e classificação das lesões conforme De Greef²⁴. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes foram avaliados nas diversas visitas durante o tratamento e, exceto pela mensuração, eram graduados de acordo com a seguinte escala: ausente = 0, leve = 1, moderado = 2 e severo = 3, onde a intensidade dos sintomas era referida subjetivamente pelo paciente e os sinais da mesma forma, sempre pelo mesmo avaliador. Também foi empregado o método de Zaias para quantificação de onicomicose⁸³. A confirmação diagnóstica foi realizada por exame micológico direto e pela cultura. A identificação dos fungos se fez pelas características macro e micromorfológicas das colônias. O método de Zaias para quantificação de onicomicose, as técnicas para exame direto, cultura e microcultivo dos fungos, bem como a composição dos meios de cultura utilizados para isolamento e identificação dos agentes etiológicos, são descritos no anexo I. Figura 2.

Os pacientes foram incluídos randomicamente em dois grupos terapêuticos: Grupo Diário (grupo D) que recebeu o itraconazol na dose de 200 mg diários, divididos em duas tomadas após as principais refeições durante 3 meses e o Grupo Pulsoterapia (grupo P), que recebeu o itraconazol sob forma de pulsoterapia, 400 mg diários, divididos em duas tomadas após as principais refeições, durante uma semana no mês, por 3 meses. A resposta aos esquemas terapêuticos foi avaliada através de exame clínico, micológico e pelo método de Zaias⁸³.

O material para exame micológico direto e cultura de controle foi coletado aos 30 e 60 dias de tratamento, imediatamente após o término deste, em uma primeira avaliação pós-terapêutica entre o 2º e o 6º mês ($\mu=4$ meses) e em uma segunda avaliação pós-terapêutica entre o 14º e o 22º ($\mu=16$ meses). Empregou-se como critério de cura micológica, a

observação de ausência de crescimento em cultivo. Em cada avaliação, foram realizadas pelo menos 03 coletas de material ungueal,, antes de se considerar-se o resultado negativo.

4.2 Critérios de avaliação

Os achados clínicos e micológicos obtidos antes do tratamento foram comparados com os resultados das avaliações posteriores, empregando-se os seguintes critérios:

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Cura : ausência de lesão ungueal . Figuras 3A, B e 4A,C.

Melhora acentuada : Área livre de lesão maior ou igual a 75% do total da lâmina ungueal. Figura 5A,B.

Melhora discreta : Área livre de lesão menor que 75% do total da lâmina ungueal. Figura 6A,B.

Inalterado : Ausência de melhora clínica das lesões. Figura 7A,B.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO MICOLÓGICA

Cura : Três exames seqüenciais com cultura negativa, independente do resultado do micológico direto.

Atividade : cultura positiva

RESPOSTA À TERAPÊUTICA

Clinicamente responsivos: Pacientes que apresentaram cura ou melhora acentuada.

Micologicamente responsivos: Ausência de crescimento em cultivo de pelo menos 3 amostras de escamas ungueais coletadas em diferentes períodos.

4.3 Avaliação da toxicidade

A detecção de possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso de itraconazol foi investigada durante o acompanhamento clínico. Estas reações foram subjetivamente graduadas em leve, moderado e severo. Foram também efetuadas determinações laboratoriais que consistiram de dosagem sérica de aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP), fosfatase alcalina (FA), sódio (Na) e potássio (K), realizadas antes e após o tratamento.

Todos os dados coletados foram anotados em fichas individuais de acompanhamento elaboradas especificamente para este protocolo. O modelo da ficha de acompanhamento está reproduzido no Anexo II.

4.4 Métodos estatísticos

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística, considerando o nível de significância $p < 0,05$. Foram utilizados os seguintes testes :

- * Teste t-Student : para comparação entre os grupos, quando as variáveis se apresentavam em escala numérica.
- * Análise da Variância (ANOVA) : para a comparação entre os grupos e também na avaliação da evolução dos resultados nas visitas, quando as variáveis se apresentavam em escala numérica.

* Teste de Qui-Quadrado : utilizado na comparação entre os grupos quando as variáveis se apresentavam em escala nominal.

* Teste exato de Fischer : Utilizado na substituição do teste de qui-quadrado quando as frequências esperadas das tabelas 2X2 eram menores do que 5.

Para a aplicação dos testes paramétricos, a gaussianidade das amostras foi verificada através do Gráfico de Probabilidade Normal e do Teste de Filliben. A homogeneidade das variâncias das amostras foi demonstrada pelo Teste F, cuja estatística é $F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$.

4.5 Programas de informática empregados

* SAS : para o banco de dados, geração do mapa e todos os cálculos estatísticos.

* Microsoft Excel, 5.0 : para os gráficos.

* Microsoft Word, 6.0 : para elaboração do relatório estatístico e texto.

* Aldus Photo Styler, 2.0: para reprodução de figuras.

5 Resultados

5.1 Avaliação clínica

Quarenta pacientes foram inicialmente envolvidos neste estudo, dos quais 5 deixaram de comparecer ao acompanhamento clínico e micológico. A amostra do estudo consistiu de 35 pacientes, sendo 17 do grupo D (48,6%) e 18 do grupo P (51,4%), todos brancos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino nos dois grupos (P = 77,8% e D = 70,6%), sendo a distribuição homogênea para ambos, conforme indicou o teste de ?Qui-?Quadrado

($\chi_1^2 = 0,22$ n.s.). Os grupos também foram homogêneos quanto à idade dos pacientes ($t = 0,20$ n.s.), que em geral variou de 19 a 76 anos (grupo D = $47,1 \pm 10,4$; grupo P = $46,2 \pm 14,6$). Oito pacientes em cada grupo referiam tratamento anterior (tópico, sistêmico ou combinado), porém sem resultados satisfatórios. As lesões localizaram-se nas unhas dos pés em 70% dos casos. A tabela 1 resume as principais características clínicas da doença antes do tratamento.

Em relação à mensuração obtida pelo método de Zaias, a análise estatística indicou que houve uma variação significativa da mensuração quando comparados os valores na visita inicial e na visita final; a análise também mostra que os grupos foram homogêneos quanto a esta variação (Tabela 2).

Dos 17 pacientes que queixavam-se de dor na avaliação inicial, apenas 5 ainda permaneciam com este sintoma na última avaliação realizada, sendo 2 (11,8%) no grupo D e 3 (16,7%) no grupo P. Desses 5 casos, somente um referia dor de intensidade severa (paciente número 18 - grupo P); os outros 4 referiam dor de intensidade leve. Observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos com relação à proporção de pacientes com dor na avaliação inicial (teste de Qui-quadrado: $\chi_1^2 = 0,22$ n.s.) e nem na avaliação final (teste exato de Fischer : $p = 0,34$ n.s.).

Um total de 12 pacientes (8 do grupo D e 4 do grupo P) apresentavam prurido na avaliação inicial, sendo que o teste do Qui-Quadrado não indicou diferença significativa entre os dois grupos ($\chi_1^2 = 2,45$ n.s.). Na avaliação final apenas 1 paciente (grupo D) ainda persistia com a sintomatologia inicial, porém com leve intensidade.

A maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentava onicólise no início do tratamento (teste exato de Fischer : $p = 0,233$ n.s.). No final do tratamento cerca de 35% dos pacientes do grupo D e 55% dos pacientes do grupo P ainda persistiam com o sintoma, sendo esta diferença não significativa, conforme mostra o teste do Qui-quadrado :

$$\chi_1^2 = 1,49 \text{ n.s. .}$$

Aproximadamente 77% dos pacientes de cada grupo apresentavam paquioníquia no início do tratamento (teste exato de Fischer : $p = 0,309$ n.s.). No final do tratamento, 18 pacientes, sendo 8 (47,1%) do grupo D e 10 (55,6%) do grupo P, ainda apresentavam paquioníquia.

Uma média de 85% dos pacientes dos dois grupos tinham hiperqueratose na avaliação inicial e não houve diferença estatística significativa entre os grupos tanto na avaliação inicial ($p=0,320$ n.s.) como na avaliação final ($\chi_1^2=0,68$ n.s.), onde a hiperqueratose acometia 53% dos pacientes do grupo D e 67% do grupo P.

Apenas 4 pacientes do grupo P apresentavam paroníquia no início do tratamento, sendo que ao final somente 1 paciente ainda persistia com a sintomatologia, porém com intensidade leve.

A ocorrência de onicorrexe foi homogênea nos dois grupos de tratamento, conforme mostra o teste de Qui-quadrado na avaliação inicial ($\chi_1^2 = 1,64$ n.s.) e o teste de Fischer na avaliação final ($p=0,342$ n.s.). No grupo D 23,5% dos pacientes apresentavam este achado no início e 17,6% no final do tratamento; para o grupo P estas taxas foram de 44,4% e 16,7%, respectivamente.

Nove pacientes de cada grupo apresentavam discromia na avaliação inicial. Na avaliação final 8 (47,1%) pacientes do grupo D e 6 (33,3%) do grupo P ainda persistiam com a sintomatologia.

5.2 Avaliação micológica

O agente etiológico mais freqüentemente isolado neste estudo foi *Trichophyton rubrum* (71% no grupo D e 83% no grupo P), seguido por *Trichophyton mentagrophytes* (29% no grupo D e 11% no grupo P). Apenas uma das amostras na primeira avaliação não desenvolveu estruturas características que permitissem a identificação da espécie pela análise micromorfológica da colônia, desta forma foi classificada como *Trichophyton sp.*.

Os isolamentos identificados como *Trichophyton rubrum* em geral tinham superfície cottonosa e branca e com o tempo tornaram-se aveludados, com o reverso da colônia desenvolvendo pigmentação avermelhada. Os microconídeos eram piriformes, pequenos e dispostos ao longo das hifas, na maioria das vezes individualmente. Não foi observado macroconídeos em nenhum destes cultivos. (Figura 8A, B)

As amostras identificadas como *Trichophyton mentagrophytes* geralmente apresentavam superfície pulverulenta a granular, centro elevado e periferia radiada, de coloração que variava do branco ao bege. O reverso destas colônias era de cor acastanhada ou bege claro. Os microconídeos eram numerosos, isolados ou freqüentemente agrupados em cachos ao longo das hifas. Raras vezes apareceram hifas em espiral e em raquete. Os macroconídeos tinham forma de um fuso de paredes finas, apresentando em média quatro células, porém a quantidade de macroconídeos variava muito de uma amostra para outra.

(Figura 9) A tabela 3 mostra a distribuição dos agentes etiológicos recuperados em cultura e a porcentagem de culturas positivas nas diversas avaliações micológicas.

Ao final do tratamento 12 pacientes do grupo D (n=17) foram considerados micologicamente responsivos (71%), sendo 6 com micológicos diretos e culturas negativos e 6 apenas com culturas negativas. Na primeira avaliação pós-terapêutica, 100% destes pacientes obtiveram tal resultado, 13 dos quais (76,5%) com exames micológicos diretos e culturas negativos. Dos 9 pacientes submetidos à segunda avaliação pós terapêutica, todos alcançaram resposta micológica com exames micológicos diretos e culturas negativos. No grupo P (n=18), 13 pacientes (67%) obtiveram os critérios de resposta micológica ao final do tratamento, 7 dos quais (54%) com exames diretos e culturas negativos. Esta taxa manteve-se a mesma na primeira avaliação pós terapêutica , porém 12 pacientes (92%) apresentaram tanto exames diretos como culturas negativos. Na segunda avaliação pós-terapêutica, dos 13 pacientes reavaliados, 10 (77%) mantiveram-se micologicamente responsivos, sendo 9 (90%) com exames diretos e culturas negativos. As tabelas 4 e 5 apresentam os dados referentes à obtenção de resposta micológica no grupo P e D, respectivamente, nas diversas avaliações.

5.3 Avaliação da toxicidade

As avaliações laboratoriais (hemograma e bioquímica) realizadas no início do tratamento (pré) e no final do mesmo (pós), foram comparadas através do teste t para amostras independentes, não sendo observada nenhuma diferença significativa. As tabelas 6 e 7 indicam a média e desvio padrão de cada variável analisada no controle laboratorial, bem

como o valor do teste t utilizado na comparação entre os dois grupos. Os valores normais considerados para os dados laboratoriais estão descritos no Anexo III.

Vinte e um pacientes, sendo 11 (65%) do grupo D e 10 (56%) do grupo P relataram a ocorrência de pelo menos um efeito colateral, na maioria das vezes sendo classificado como de intensidade leve. A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Os efeitos colaterais relatados e sua frequência estão relatados na tabela 8.

5.5 Resposta à terapêutica

Ao final do tratamento, 59% dos pacientes do grupo D e 39% dos pacientes do grupo P foram considerados clinicamente responsivos ao tratamento. Figura 10. Estes índices foram de 76,5% e 72% para os grupos D e P, respectivamente na avaliação pós-terapêutica aos 4 meses. Figura 11. O teste do Qui-quadrado mostrou que os dois grupos foram homogêneos quanto à resposta clínica se aplicado a cada uma das categorias individualmente, comparados aos resultados obtidos no final e aos 4 meses após o tratamento. (Tabela 9)

Na segunda avaliação pós-terapêutica, aos 16 meses, 13 pacientes do grupo P foram observados e dos 6 que haviam obtido cura clínica na primeira avaliação pós-terapêutica, 5 mantiveram este resultado e um faleceu antes da reavaliação. Dos 7 pacientes que tiveram melhora acentuada aos 4 meses pós-tratamento, a reavaliação foi possível em 3, os quais mantiveram o mesmo resultado. O total de pacientes clinicamente responsivos nesta avaliação foi de 8 (62%). Entre os pacientes não responsivos ao tratamento neste grupo, apenas 1 deles passou de melhora leve a inalterado, entre a primeira e segunda avaliação pós-terapêutica. No grupo D, a segunda avaliação pós-terapêutica foi possível em 9 dos 17

pacientes. Dos 6 que haviam obtido cura aos 4 meses pós-tratamento, 5 a mantiveram. No critério de melhora acentuada, 2 dos 7 pacientes incluídos nesta classe na primeira avaliação pós-terapêutica foram reavaliados e mantiveram-no, perfazendo um total de 7 pacientes clinicamente responsivos (78%). Dos 4 pacientes não responsivos ao tratamento na primeira avaliação pós-terapêutica, 2 mantiveram a resposta e os outros 2 optaram por outra terapêutica. (Tabela10)

Quanto aos critérios de cura micológica, estes foram alcançados por 71% dos pacientes do grupoD e por 72% do grupo P ao final do tratamento. Na primeira avaliação pós-terapêutica estas taxas foram de 100% e 72%, respectivamente. Ao serem avaliados aos 16 meses após o tratamento, 100% dos pacientes do grupo D (n=9) e 77% do grupo P (n=13) mantiveram tais critérios. Figura 12.

Os pacientes clinicamente responsivos , em qualquer fase da avaliação, mostraram critérios de resposta micológica concomitantemente.

6 Discussão

A onicomicose dermatofítica apesar de contar com arsenal terapêutico seguro e eficaz, ainda requer pesquisas com o objetivo de motivar o paciente para aderir à terapêutica. O desenvolvimento de novas drogas antifúngicas estimulou os pesquisadores a estudarem sua eficácia e a testarem diferentes esquemas terapêuticos, com a intenção de tornar o tratamento desta afecção menos prolongado, mais confortável e mais acessível economicamente, aumentando concomitantemente sua eficácia e segurança. Foi com estes

mesmos objetivos que este trabalho foi desenvolvido, testando-se dois esquemas terapêuticos de uma mesma droga, o itraconazol.

O itraconazol é um composto triazólico extremamente lipofílico e queratinofílico, que é metabolizado no fígado e cujos metabólitos podem ser encontrados nas fezes, bile e urina²³. Sua atividade antifúngica é exercida bloqueando a síntese do ergosterol através da inibição da enzima 14 α -dimetilase, que por sua vez é dependente do citocromo P450, alvo principal da droga. O bloqueio desta enzima resulta no acúmulo do precursor lanosterol e seus análogos e na depleção do ergosterol, elemento essencial para a síntese da membrana da célula fúngica, resultando em perda da capacidade de crescimento e de sua viabilidade. O citocromo P450 está presente tanto na célula fúngica como nas células dos mamíferos, porém o itraconazol tem grande especificidade pelo citocromo P450 da célula fúngica, com pouca afinidade pelo mesmo elemento da célula hepática humana. Este benefício ocorre provavelmente pela existência de uma longa cadeia lipofílica da molécula do itraconazol, que se liga ao citocromo P450 do fungo, mas tem pouca afinidade com a célula humana^{55, 74}.

Os estudos experimentais em animais, demonstram que após uma dose única de itraconazol, os níveis mais elevados são encontrados no fígado, estômago, intestino delgado, parede uterina e fluido vaginal. Níveis intermediários são encontrados na glândula mamária, glândula salivar, músculo esquelético e cardíaco, língua, gordura subcutânea, unidade pilosebácea, pulmão e rim. Os níveis mais baixos de radioatividade são detectados no sangue, cérebro e tecido fetal. O padrão de distribuição após 24 horas é semelhante ao das 4 horas, apenas com níveis mais baixos²⁶. Após 28 dias de administração da droga, os tecidos com níveis de radioatividade mais elevados são o fígado, o pâncreas e as glândulas suprenais. A pele, mesmo após 1 semana de descontinuação da medicação, também

mostra níveis muito maiores que o plasma, onde nesta época a concentração de itraconazol é próxima de zero⁵⁵. Após a interrupção da droga, há níveis detectáveis na pele da região palmar e na barba até 4 semanas, porém na pele do dorso da mão a droga não é mais detectada após 1 semana. No sebo, ao itraconazol tem níveis 5 a 10 vezes superiores ao plasma, pode ser observado após 4 dias de ingestão da droga e desaparece depois de 15 dias de sua interrupção. Estes achados confirmam as verificações de que o sebo é uma importante via de transporte da droga e que esta tem forte afinidade pela queratina. Os mesmos estudos sugerem que o itraconazol tem maior afinidade pelos tecidos que pelo sangue e que existe diferença notável entre os níveis teciduais, quando se dá uma dose única e quando a administração é feita a longo prazo, favorecendo o incremento das concentrações tissulares da droga²⁶. Pele, cabelo e unhas agem como compartimentos totalmente separados em relação à farmacocinética do itraconazol. Uma vez que a droga penetre nestes tecidos, ela não é mais redistribuída no plasma. Isto é confirmado pelo níveis persistentemente alto nestes tecidos queratinizados na ausência de níveis plasmáticos detectáveis^{11, 75}.

Na unha, níveis mensuráveis de aproximadamente 56ng/g são observados distamente após uma semana de administração de 100mg/d de itraconazol. Tais níveis aumentam gradulamente após terapia contínua, chegando a 128ng/g na 4ª semana²⁶. A concentração ungueal aumenta aproximadamente 10 vezes quando a dose da droga é aumentada para 200mg/d, com esta dose os níveis nas unhas dos pés variam de 490ng/g a 990ng/g e chegam a uma média máxima de 990ng/g em 2 meses. Nas unhas das mãos estas concentrações vão de 141ng/g a 798ng/g. Níveis médios de 670ng/g para unhas dos pés e das mãos, persistem respectivamente por 6 e 3 meses após descontinuada a terapia⁵⁵.

Estudos semelhantes têm sido feitos comparando os níveis de itraconazol na unha em esquemas terapêuticos diários e pulsoterapia, comprovando que também neste último há um efeito cumulativo da droga. Níveis terapêuticos da droga (100ng/g)⁷⁵ foram observados nos cortes distais das unhas por tempos tão longos quanto 9 meses^{22, 60}.

Avaliando-se a cinética do itraconazol especificamente no tecido ungueal, pode-se também observar que a droga tem duas vias de penetração para atingir a lâmina ungueal. A primeira forma de penetração se dá por difusão a partir do leito ungueal, este fenômeno ocorre precocemente e é responsável pela detecção de níveis terapêuticos da droga na unha já nos primeiros 7 a 14 dias de tratamento. Por volta do 4º mês de tratamento pode-se detectar a segunda via de penetração da droga, que se faz pela incorporação desta à matriz ungueal e é responsável pela manutenção dos níveis pós-terapêuticos no tecido^{22, 81}.

Os pacientes avaliados neste estudo eram, em ambos os grupos e na maioria das vezes, portadores de infecção fúngica severa das unhas (tabela 1). A gravidade das lesões é demonstrada pela localização prevalente em pododáctilos e pela pequena extensão de tecido ungueal não acometido, verificado durante a mensuração da unha. (Tabela 2) Além disso, predominância das formas laterais ou distróficas totais e o isolamento de *Trichophyton rubrum* na maioria dos casos, reforçam esta característica importante dos pacientes tratados. A predominância de *Trichophyton rubrum*, seguida de *Trichophyton mentagrophytes* está de acordo com a epidemiologia citada pela literatura^{72, 73, 80}, que aponta estes dois fungos como os mais prevalentes nas infecções fúngicas das unhas. A antropofilia de *Trichophyton rubrum* relaciona-se diretamente com a maior cronicidade das lesões e com uma maior média de tempo para negatização dos exames micológicos, visto a

grande adaptação que este agente sofreu para o convívio com a pele humana. A associação destes fatos justifica a aplicação de terapêutica sistêmica nestes pacientes.

Os critérios de cura micológica utilizados neste trabalho basearam-se principalmente no resultado das culturas, uma vez que os elementos fúngicos observados ao exame micológico direto, podem representar organismos desvitalizados⁵⁷. Como a positividade da cultura é diretamente relacionada ao número de coletas realizadas, estabeleceu-se o total de 3 exames negativos para que se pudesse considerar o paciente sem atividade micológica⁸⁵.

Quanto à toxicidade do itraconazol, avaliada por critérios clínicos e laboratoriais, observou-se que a droga é segura e bem tolerada pelos pacientes em ambos os esquemas terapêuticos. Nos exames laboratoriais de controle não houve variações acima dos limites máximos de normalidade usados como padrão, não havendo qualquer justificativa para interrupção da droga por detecção de toxicidade. Dos sintomas, relacionados aos possíveis efeitos colaterais da droga, relatados pelos pacientes, as queixas gastrointestinais foram as mais frequentes, o que já está bem descrito na literatura^{38, 61, 62}. A intensidade destas queixas não fez com que nenhum dos pacientes solicitasse a interrupção do tratamento, por terem sido absolutamente toleráveis.

Como critérios de avaliação clínica foram empregadas quatro classes, tendo sido considerados responsivos ao tratamento, os indivíduos que obtiveram cura clínica e ou melhora acentuada. A adoção destes parâmetros levou em conta que a onicomicose é uma doença multifatorial e que a associação de fatores facilitadores da infecção pode alterar a resposta clínica esperada em cada paciente. A maioria dos pacientes deste estudo tinha faixa etária acima de 45 anos, idade na qual há uma somatória progressiva de tais fatores. As

alterações intrínsecas das unhas próprias da idade, os traumatismos de repetição e a deficiência circulatória são três elementos diretamente envolvidos da gênese da distrofia ungueal, independente da presença de infecção fúngica. Nos indivíduos mais idosos, pode-se observar em toda a área subungueal, um engrossamento difuso da parede dos vasos sanguíneos com fragmentação das fibras elásticas vasculares. Conseqüência desta alteração vascular fisiológica é a perda de brilho e da transparência da lâmina, cuminando com unhas esbranquiçadas e com diversos graus de distrofia, o que acontece na maioria da população acima de 50 anos. O crescimento ungueal nestes indivíduos é inversamente proporcional à idade⁴. Outro ponto a ser levado em consideração na gênese da distrofia ungueal são os traumatismos de repetição. Além dos traumas ocupacionais, mais comuns nas unhas das mãos, o trauma pelo uso de sapato é um fator de suma importância na distrofia ungueal dos pododáctilos. O trauma pelo sapato é comumente causado pelo uso de formas ou tamanhos inadequados ou, uma vez produzida uma lesão de outra origem, o sapato pode agravá-la. A pressão e atrito constantes levam à hipertrofia da lâmina, que por sua vez, estando mais larga e espessada, sofrerá ainda mais traumatismo. Em alguns casos a hipertrofia ungueal é intrínseca, e isto se aplica especialmente às unhas dos pés, em particular às dos halux. O fenômeno ocorre, provavelmente, quando a prega ungueal proximal retrai-se e torna-se insuficiente para recobrir a matriz, não dando continência a esta e deixando de causar o efeito de aplanamento sobre a unha em crescimento. Há então uma formação reacional de queratina pelo leito ungueal⁶⁹. A deficiência circulatória periférica, principalmente nos mais idosos, pode acompanhar-se de espessamento da lâmina ungueal, onicólise de várias unhas e, menos comumente, da formação de pterígio ungueal. O leito ungueal torna-se engrossado e rugoso nesta situação, levando às alterações já descritas. A onicólise é uma das alterações

ungueais mais frequentes e pode não ter causa aparente (idiopática) ou ser secundária a processos de varias origens⁵. Juntamente com as infecções fúngicas e a psoríase, a circulação deficiente e o trauma são as causas mais comuns de onicólise. Quanto maior o tempo decorrido da instalação deste processo, menor possibilidade se tem de que a unha volte a aderir-se ao leito ungueal⁶⁹.

Somando-se a estes fatores, já classicamente descritos, recentes estudos da cinética celular da unha utilizando a profilometria ótica computadorizada evidenciaram um maior número de picos e rugosidades mais amplas no leito ungueal de pacientes sob tratamento com itraconazol. Este fenômeno parece ser igual ao que acontece em doenças das unhas, como a psoríase por exemplo, onde percebe-se a correlação direta que existe entre a cinética celular e a velocidade de crescimento linear da unha. Desta forma, a terapia com itraconazol parece modificar a estrutura da lâmina ungueal, provavelmente como resultado de uma taxa de crescimento acelerada, evento que foi evidenciado com maior intensidade nos pacientes sob esquema de pulsoterapia^{4, 60}.

Como podemos observar nos resultados, a onicólise, a hiperkeratose subungueal e a paquioniquia, fenômenos estreitamente correlacionados entre si, foram os que apresentaram índices mais baixos de regressão após o tratamento, havendo na maioria destes pacientes algum tipo de distrofia residual, por mais discreta que fosse. Levando em consideração a média de idade destes pacientes e a provável presença dos fatores discutidos acima, a classificação destes pacientes em níveis diferentes de melhora, pareceu-nos mais compatível com a realidade deste grupo. Critérios de acompanhamento clínico e micológico com enfoque semelhante podem ser encontrados em várias referências da literatura^{27, 59, 61, 70}. Assim, tanto os pacientes que apresentaram desaparecimento total das lesões, como aqueles

que apresentaram uma melhora acentuada (com área de unha sã igual ou superior a 75%), foram considerados responsivos à droga, justificando plenamente o uso de medicação sistêmica.

A análise comparativa entre a resposta clínica dos dois grupos mostrou-se estatisticamente homogênea nos três momentos da avaliação. Embora na segunda avaliação pós-terapêutica as porcentagens sejam aparentemente discrepantes, isto deveu-se ao fato do número total de pacientes examinados nesta ocasião não ter sido o total de pacientes incluídos no estudo e um maior número de pacientes do grupo P ter comparecido nesta ocasião. Assim, nos pacientes onde foi possível fazer a segunda avaliação, observou-se uma manutenção dos resultados clínicos em ambos os grupos, porém a relação deste número absoluto com um total menor de pacientes no grupo D que no grupo P, resultou em porcentagens aparentemente inferiores para este último.

Critérios de cura micológica foram alcançados por um número muito semelhante de pacientes ao final do tratamento, nas avaliações subsequentes o grupo D apresentou taxas mais altas de cura micológica, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Da mesma forma que a resposta clínica, a cura micológica manteve-se até a segunda avaliação pós-terapêutica, nos pacientes que a haviam alcançado nos 4 meses pós-tratamento. Todos os pacientes incluídos na categoria de clinicamente responsivos, obtiveram também a cura micológica nas várias etapas da avaliação, embora a cura micológica tenha sido alcançada mais precocemente. Este fato atribuímos às características farmacocinéticas da droga, que penetra na unha bastante precocemente através do leito ungueal, atuando sobre o fungo já na primeira quinzena do tratamento. Por outro lado, a lâmina ungueal, mesmo estando livre do agente etiológico, depende de seu ritmo de

crescimento linear para recuperar-se das lesões impostas pela infecção, muitas vezes ainda restando algum grau de onicodistrofia devido aos fatores já discutidos anteriormente.

Apesar dos dois esquemas terapêuticos apresentarem uma duração média de 90 dias, os pacientes do grupo D, ingeriram em média uma dose total de itraconazol 2,14 vezes superior que o grupo P (18.000 mg versus 8.400 mg). Esta diferença na quantidade ingerida de itraconazol reduziu de modo significativo o custo total do tratamento.

Em relação à toxicidade, o itraconazol foi bem tolerado nos dois esquemas de tratamento analisados, não se observando alterações clínicas ou laboratoriais que determinassem a interrupção da terapêutica. Os efeitos colaterais observados foram os que normalmente são referidos durante a terapêutica de média e longa duração com itraconazol^{38, 62} e que ocorreram com distribuição homogênea nos grupos D e P.

7 Conclusões

- * Os esquemas de pulsoterapia e terapia diária têm resultados semelhantes no tratamento de tinea unguim**
- * A droga tem baixa toxicidade em ambos os esquemas terapêuticos, não havendo indicação clínica ou laboratorial de interrupção da droga.**
- * A manutenção da cura clínica e micológica ocorre a longo prazo em ambos os esquemas .**

8 Anexo I

8.1 Descrição do método de Zaias

Necessita-se de uma marca na superfície da lâmina ungueal para demonstrar o efeito da droga antifúngica. Faz-se um corte horizontal superficial com lâmina de bisturi sobre a lâmina ungueal normal adjacente ao bordo onicomicótico ou horizontalmente ao bordo mais proximal no caso de lesão laréal ou oblíqua (representado por X nas figuras 1 a 10). O corte deve ser feito preferencialmente na linha média.

Preenche-se a marca com tinta ou com ácido nítrico 1N e mede-se em milímetros deste ponto até o bordo ungueal proximal (BUP). Esta medida é chamada Y, conforme a figura 1. Quando a onicomicose atinge totalmente a unha, até o bordo ungueal proximal (A) faz-se a marca junto a este e considera-se Y igual a zero.

O efeito pode ser medido a cada controle. Se for administrada uma dose efetiva da medicação, a área onicomicótica não invade a área proximal à marca e o tamanho da nova lâmina reflete o crescimento ungueal normal.

8.2 Técnica para coleta do material ungueal

Para realização destes exames procedeu-se a coleta do material subungueal em placa de Petri estéril, com cureta odontológica introduzida até a área de transição entre a unha sã e a unha distrófica ou através de raspagem da superfície no caso de onicólise total. O material obtido na primeira curatagem foi sempre despresado, utilizando-se apenas o obtido na coleta profunda subsequente. Observou-se a coleta individualizada para cada unha.

8.3 Técnica para realização da cultura

- a) Semear a segunda parte do material coletado em meio de ágar Sabouraud e em ágar-cicloheximidine-cloranfenicol em placas de Petri.
- b) Deixar em estufa a 25°C e observar semanalmente até completar 28 dias.
- c) As sementeiras que não apresentarem crescimento serão desprezadas e o resultado da cultura dado como “ausências de crescimento de fungos”.
- d) As sementeiras que apresentarem desenvolvimento de colônias, de qualquer característica, serão examinadas macroscopicamente quanto à sua cor, textura, pigmentos difusíveis, exudatos, estruturas macroscópicas, zonas de crescimento, hifas aéreas e submersas, topografia da colônia.
- e) Fazer uma lâmina a partir da colônia, procedendo-se a maceração do fragmento retirado com alça em L ou com estilete estéril e usando-se o lactofenol azul algodão para montagem.
- f) Observar as características microscópicas da amostra.

8.4 Técnica para realização do exame micológico direto

- a) Retirar as escamas ungueais com alça de platina flambada.
- b) Colocar em lâmina de vidro para microscopia, clarear com solução de KOH 40% e cobrir com lamínula.
- c) Examinar o material em microscópio ótico em aumento de 200 e 400 vezes.

8.5 Técnica para realização do microcultivo segundo Ridder⁶⁶.

a) Cortar o meio de ágar batata, solidificado em placas, em cubos de 1x1 cm com auxílio de espátula ou bisturi previamente flambados

b) Transferir este cubo de ágar para uma lâmina que está dentro de uma placa previamente esterilizadas

c) Semear o fungo nos quatro lados do cubo de ágar com auxílio de uma alça

d) Cobrir com lamínula

e) Umidificar o meio com um chumaço de algodão embebido em água destilada estéril

f) Incubar em câmara úmida a 30°C

g) Aguardar o crescimento

h) Colocar uma gota de lactofenol azul algodão sobre uma lâmina e sobre esta colocar a lamínula que estava sobre o fragmento de meio de cultura

i) Desprezar o fragmento de meio utilizado no microcultivo

j) Colocar uma gota de lactofenol azul algodão sobre a lâmina onde cresceu o microcultivo e uma laminula sobre esta

l) Observar ao microscópio as características das hifas, microconídeos e macroconídeos em ambas as lâminas.

8.6 Meios de cultura utilizados

8.6.1 Ágar Sabouraud⁴⁹

Dextrose -----20mg

Peptona -----10mg

Ágar -----15mg

Água -----1000ml

- a) Dissolver o ágar em 1 litro de água , aquecendo em banho-maria
- b) Autoclavar a 120°C drante 15 minutos.
- c) Distribuir em placas
- d) Deixar resfriar à temperatura ambiente
- e) Guardar em geladeira a 4°C.

8.6.2 Ágar Sabouraud com Ciclohexamidina e Cloranfenicol⁴⁹

Peptona -----10g

Glicose -----10g

Ágar-----15g

Ciclohexamidina-----0,4g

Cloranfenicol-----0,05g

Água destilada -----980ml

- a) Adicionar peptona,glicose e ágar a 980ml de água destilada e aquecer até dissolver completamente
- b) Acrescentar 0,4g de ciclohexamidina dissolvida em 10ml de acetona e 0,05 g de cloranfenicol dissolvido em 10ml de álcool

- c) Autoclavar a 120°C por 15 minutos
- d) Distribuir em placas
- e) Deixar resfriar à temperatura ambiente
- f) Guardar em geladeira a 4°C

8.6.3 Ágar Batata e Glicose (Merck)

Ágar batata-dextrose -----39g

Água destilada -----1000ml

- a) Dissolver aquecendo em banho-maria
- b) Autoclavar a 120°C por 15 minutos
- c) Distribuir em placas
- d) Deixar resfriar à temperatura ambiente
- e) Guardar em geladeira a 4°C

9 Anexo II

9.1 Ficha de protocolo

FICHA DE PROTOCOLO INDIVIDUAL - TINEA UNGUIUM

Nome _____ reg. _____ No. ficha _____
endereço _____ fone _____

| | | | | | | | | | |
|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Dor | | | | | | | | | |
| Prurido | | | | | | | | | |
| Onicólise | | | | | | | | | |
| Paquioníquia | | | | | | | | | |
| Hiperceratose | | | | | | | | | |
| Paroníquia | | | | | | | | | |
| Onicorrexe | | | | | | | | | |
| Discromia | | | | | | | | | |
| ** | | | | | | | | | |
| ** | | | | | | | | | |
| Ide | | | | | | | | | |
| P.A. | | | | | | | | | |

* Graduar sinais e sintomas: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo.

**Utilizar outras alterações não incluídas na tabela.

Formas clínicas segundo DeGreff, *British J. Clinical Practice*, supl. 71, vol. 44, 1990

Distal, e Lateral: Tipos mais comuns de onicomicose. A afecção ocorre sob o leito ungueal, através do hiponíquium acometendo as porções distais e/ou laterais da lâmina ungueal. As alterações mais são onicólise, hiperceratose, paroníquia, discromias e distrofias.

Branca superficial: Presença de discromias caracterizadas por manchas brancas, bem delimitadas na superfície ungueal que podem coalescer formando uma discromia branca total.

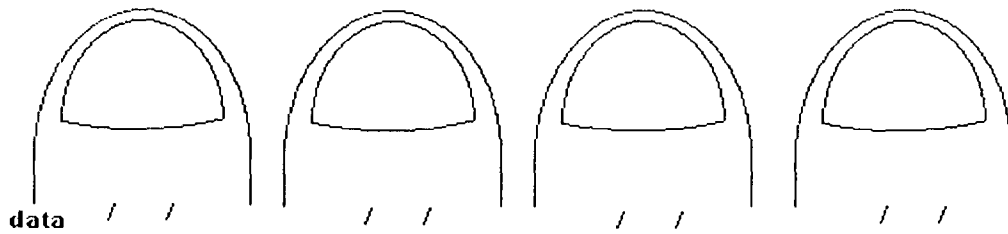
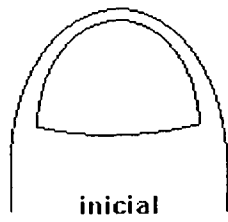
Total distrófica: Acometimento de toda lâmina ungueal que desaparece deixando um leito ungueal espessado, ocasionalmente albergando pequenos fragmentos da lâmina ungueal.

Proximal: Forma rara onde o acometimento inicia-se pela porção proximal da unha.

Glossário de algumas alterações ungueais:

- Discromias = Alterações de coloração da lâmina ungueal
- Hiperceratose = Acúmulo de material córneo sob a lâmina ungueal, afastando-a de seu leito.
- Onicólise = Separação da lâmina ungueal do leito, na metade distal.
- Onicorrexe = Sulcos ou fissuras longitudinais ao longo da lâmina ungueal.
- Onicosquízia = A borda livre da unha apresenta-se fissurada, semelhante a camadas superpostas.
- Paquioníquia = Aumento da espessura da lâmina ungueal.
- Paroníquia = Inflamação e edema da região periungueal.
- Anoníquia = Ausência da unha.

Desenhar as lesões antes e durante o tratamento.



Acompanhamento Micológico durante o tratamento

| Data | Micológico direto | Cultura |
|-------|-------------------|---------|
| Atto. | | |
| 2 | | |
| 3 | | |

Controle laboratorial: Hemograma

| Data | A/tto | Pós/tto |
|---------------------|-------|---------|
| eritrócitos | | |
| hemoglobina | | |
| hematócrito | | |
| leucócitos (totais) | | |
| neutrófilos | | |
| linfócitos | | |
| monócitos | | |
| eosinófilos | | |
| basófilos | | |

Efeitos colaterais

| Data | A/tto | seguimento durante o tratamento | | | | | | | |
|---------------|-------|---------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Dor abdominal | | | | | | | | | |
| Náusea | | | | | | | | | |
| Vômitos | | | | | | | | | |
| Diarréia | | | | | | | | | |
| Obstipação | | | | | | | | | |
| Fraqueza | | | | | | | | | |
| Tontura | | | | | | | | | |
| Cefaléia | | | | | | | | | |
| ↓ Libido | | | | | | | | | |
| Impotência | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Graduar queixas em: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa

9.2 Consentimento pós-informado

CONSENTIMENTO PÓS - INFORMADO

Os objetivos e detalhes deste estudo foram completamente explicados a mim. Entendo que não sou obrigado a participar do estudo e que posso desistir de continuar o tratamento a qualquer momento, sem que isso prejudique meu atendimento médico.

Fui também informado que o medicamento que estarei utilizando durante meu tratamento possui registro e autorização para ser comercializado no Brasil com o nome fantasia de Sporanox ou Itranax, do Laboratório Janssen Farmacêutica e Cilag do Brasil. Seus principais efeitos colaterais foram-me explicados previamente.

Meu nome não será utilizado nos documentos pertencentes a este estudo e a confidencialidade dos meus registros médicos está garantida.

Eu concordo em participar do estudo e cooperar com o médico durante todas as consultas previstas

(assinatura)

(data)

10 Anexo III

10.1 Valores laboratoriais normais

10.1.1 Hemograma

| | Masculino | Feminino |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| Eritrócitos ($\times 10^6/l$) ----- | 4,3 a 5,9 | 3,5 a 5,5 |
| Hemoglobina (g/l) ----- | 13,9 a 16,3 | 12,0 a 15,0 |
| Hematócrito (ml/dl) ----- | 39 a 55 | 36 a 48 |
| Leucócitos ($\times 10^3$) ----- | 4,5 a 11,0 | 4,5 a 11,0 |
| Neutrófilos (%) ----- | 41 a 77 | 41 a 77 |
| Linfócitos (%) ----- | 24 a 44 | 24 a 44 |
| Monócitos (%) ----- | 2,5 a 6,5 | 2,5 a 6,5 |
| Eosinófilo (%) ----- | 0,7 a 4,7 | 0,7 a 4,7 |
| Basófilos (%) ----- | 0 a 1 | 0 a 1 |

10.1.2 Bioquímica

| | |
|----------------------------------------|---------------|
| Aspartato aminotransferase (U/l) ----- | até 40 |
| Alanina aminotransferase (U/l) ----- | até 40 |
| Fosfatase alcalina (U/l) ----- | 40 a 140 |
| Potássio (mmol/l) ----- | 3,6 a 5,0 |
| Sódio (mmol/l) ----- | 135,0 a 145,0 |

11 Anexo IV

11.1 Figuras

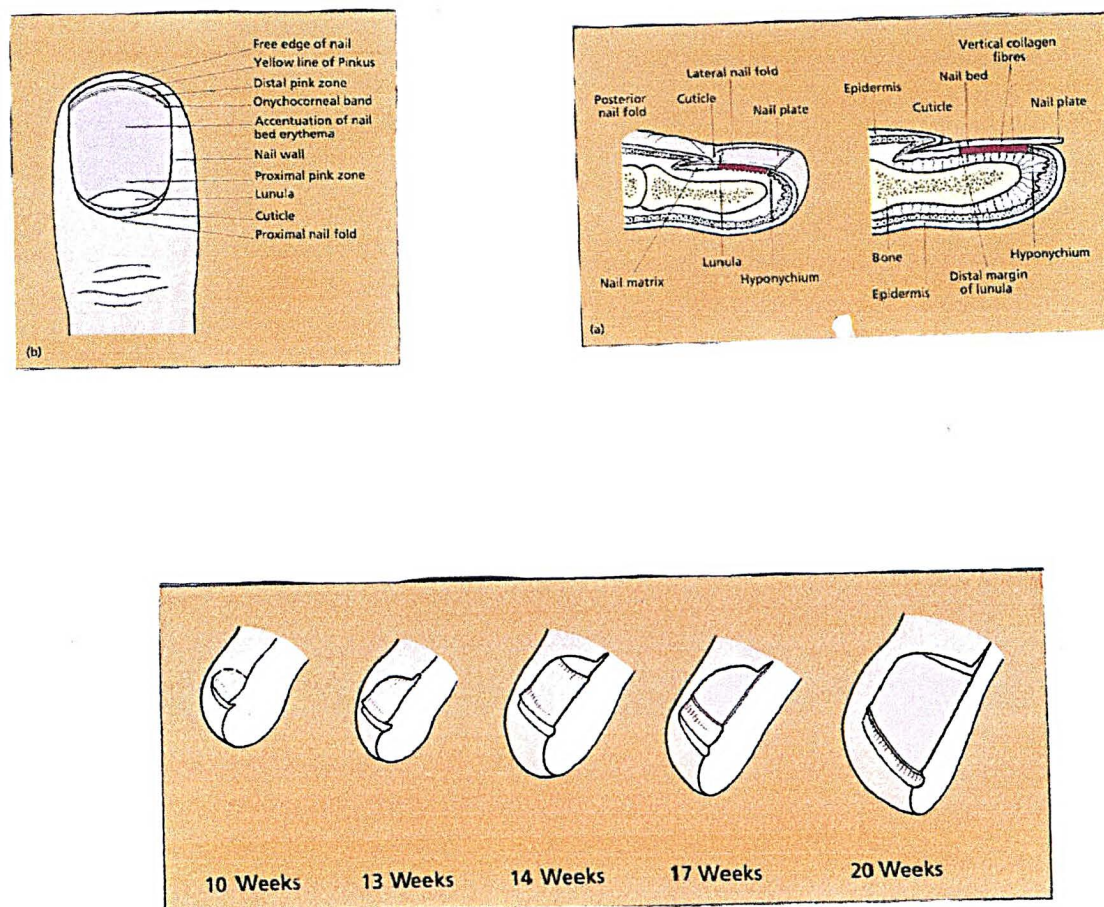


Fig. 1A: Incidência macroscópica da unha - aspectos normais

Fig. 1B: Incidência sagital da unha - aspectos normais

Fig 1C: Movimento e diferenciação do aparelho ungueal

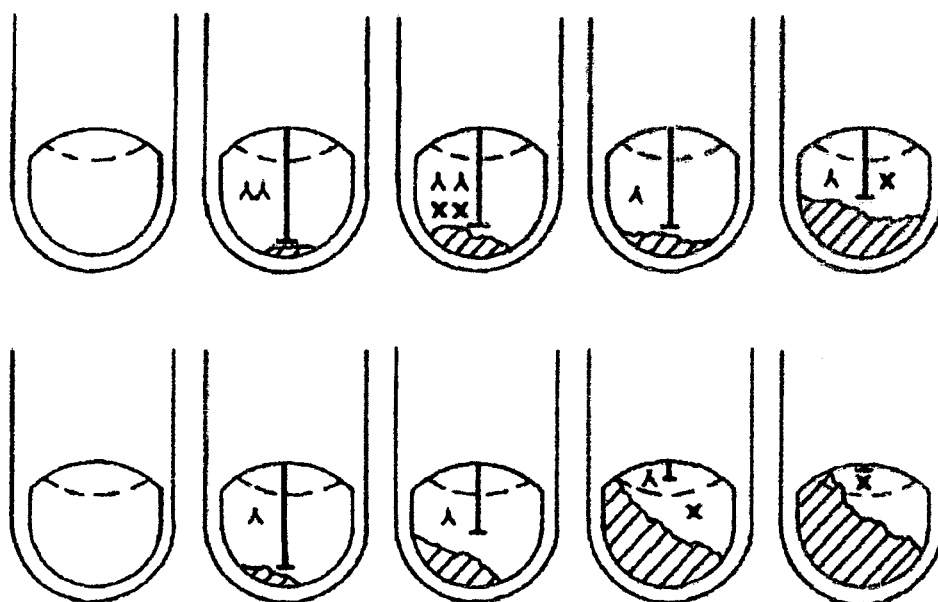


Figura 2. Esquema do método de Zaias para quantificação das onicomicoses



Figura 3A. Paciente do grupo P antes do tratamento.

Figura 3B. Controle pós- terapêutico aos 16 meses com cura das lesões.



Figura 4A. Paciente do grupo D antes do tratamento.

Figura 4B. Controle pós-terapêutico aos 16 meses mostrando cura das lesões.

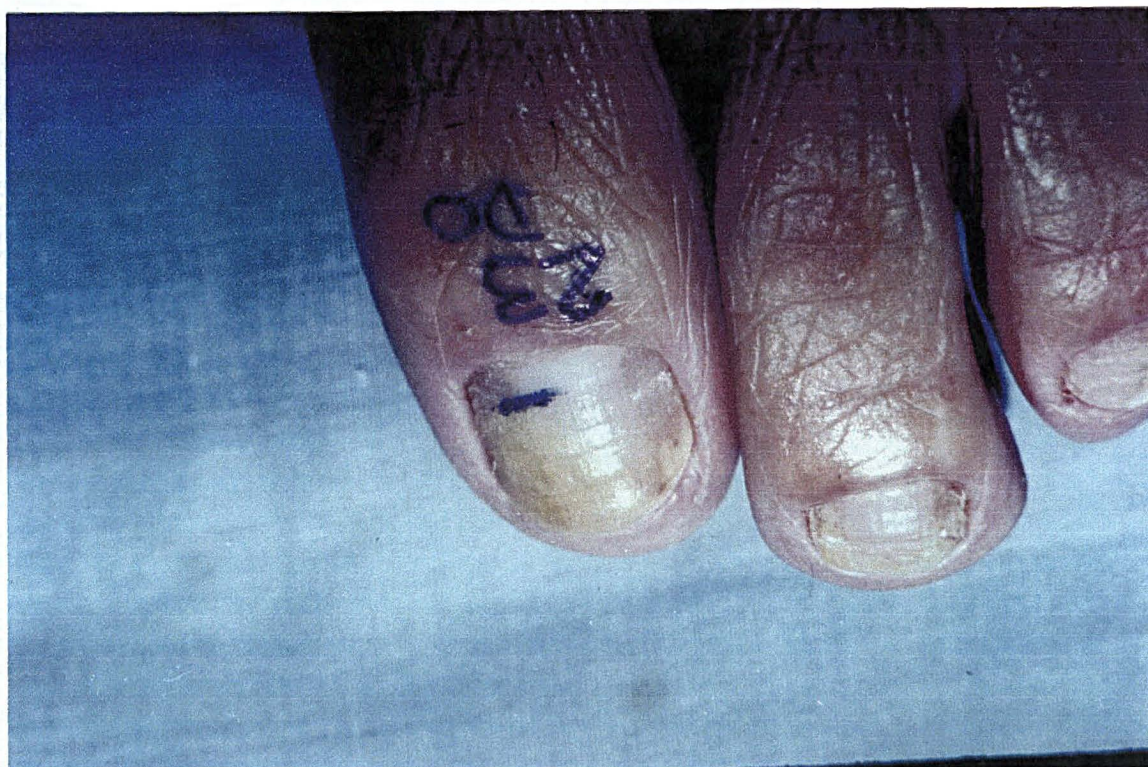


Figura 5A . Paciente do grupo D antes do tratamento.

Figura 5B . Controle pós-terapêutico aos 16 meses com melhora acentuada das lesões.



Figura 6A . Paciente do grupo P antes do tratamento.

Figura 6B . Controle pós-terapêutico aos 16 meses com melhora discreta das lesões.

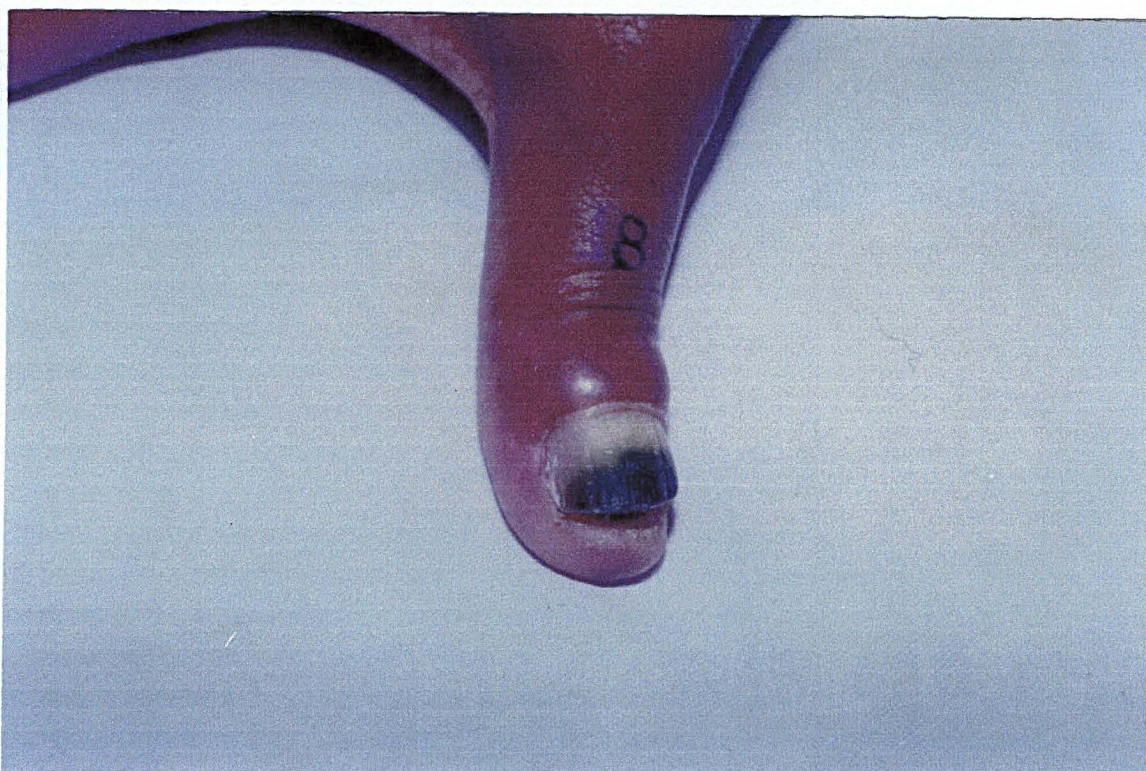
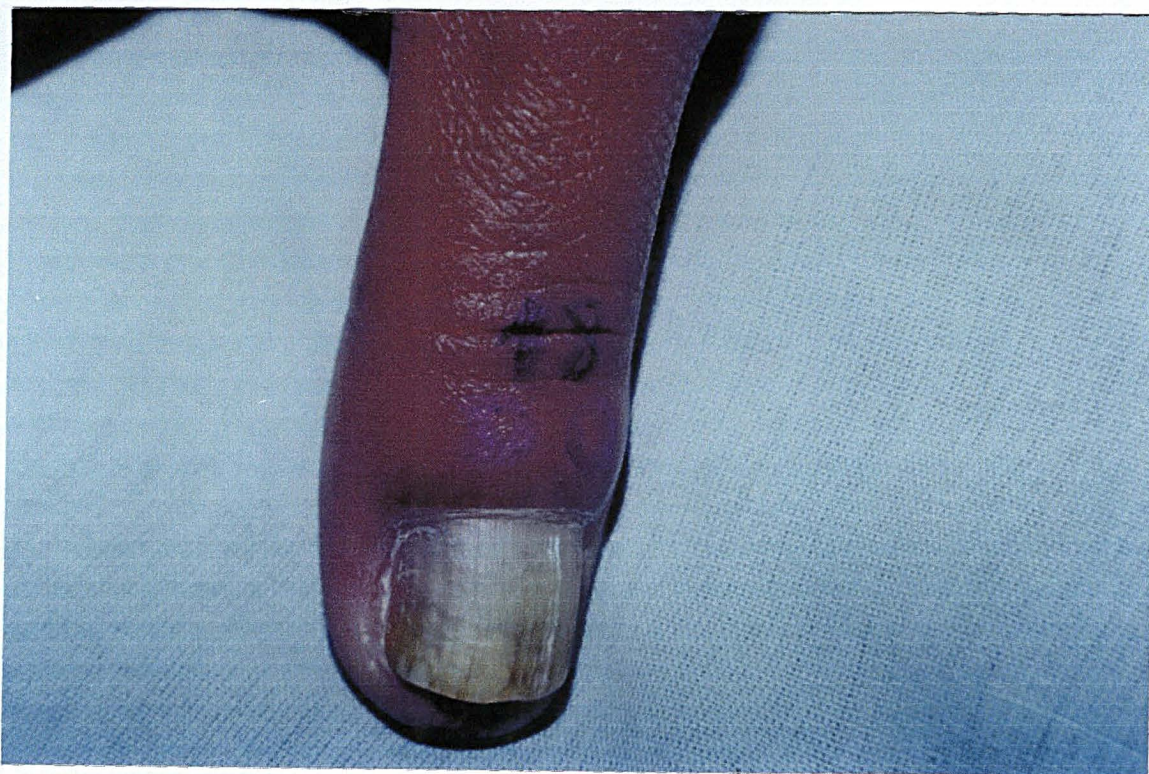


Figura 7A. Paciente do grupo P antes do tratamento.

Figura 7B. Controle pós-terapêutico aos 16 meses com lesão inalterada.

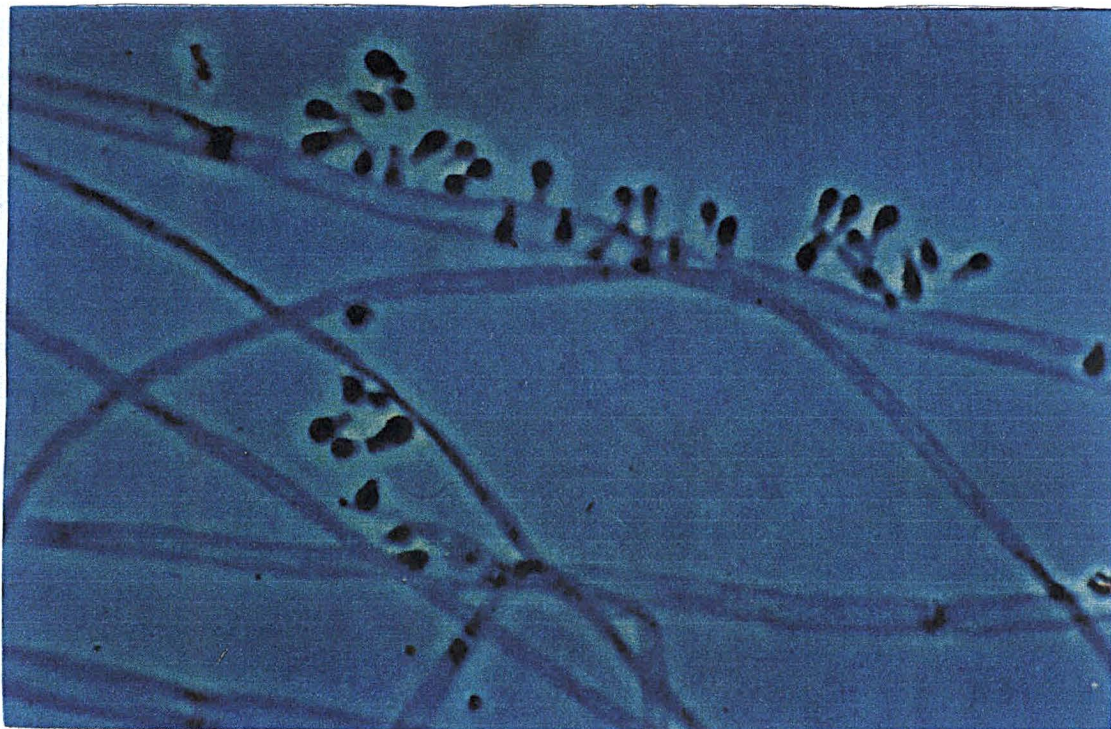
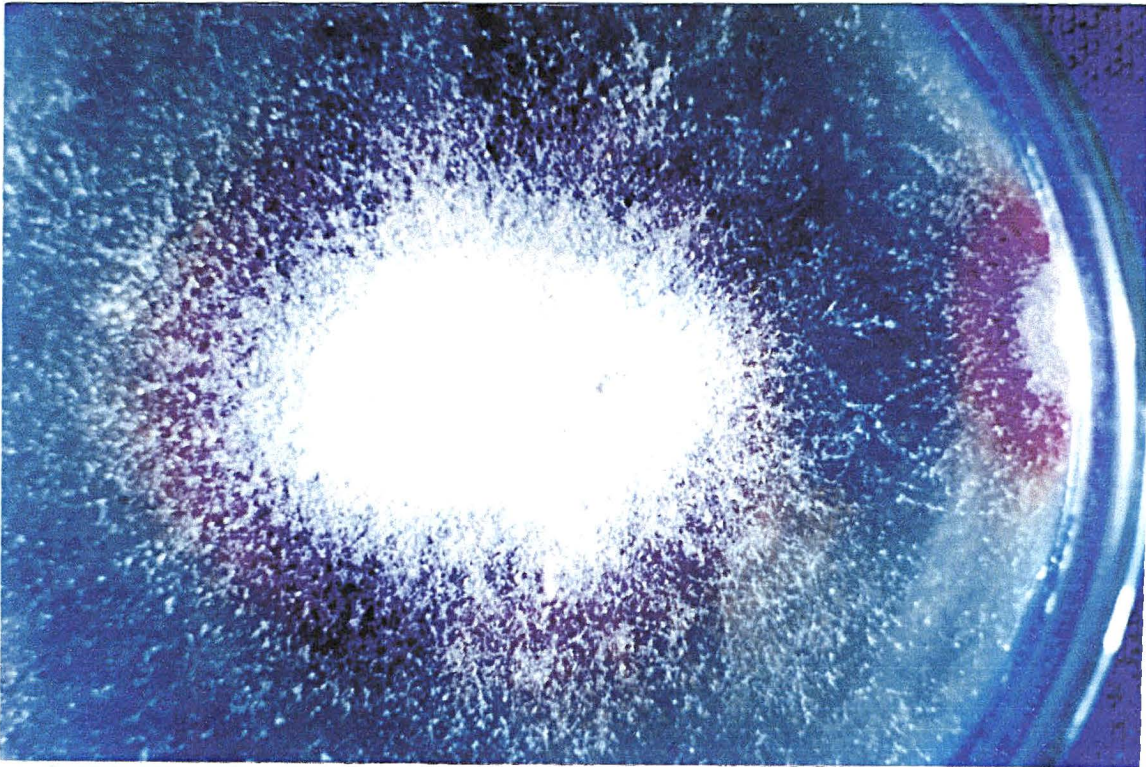


Figura 8A. Cultura de *Trichophyton rubrum* obtida a partir de exame de paciente participante do estudo.

Figura 8B. Micromorfologia da mesma colônia por técnica de microcultivo.

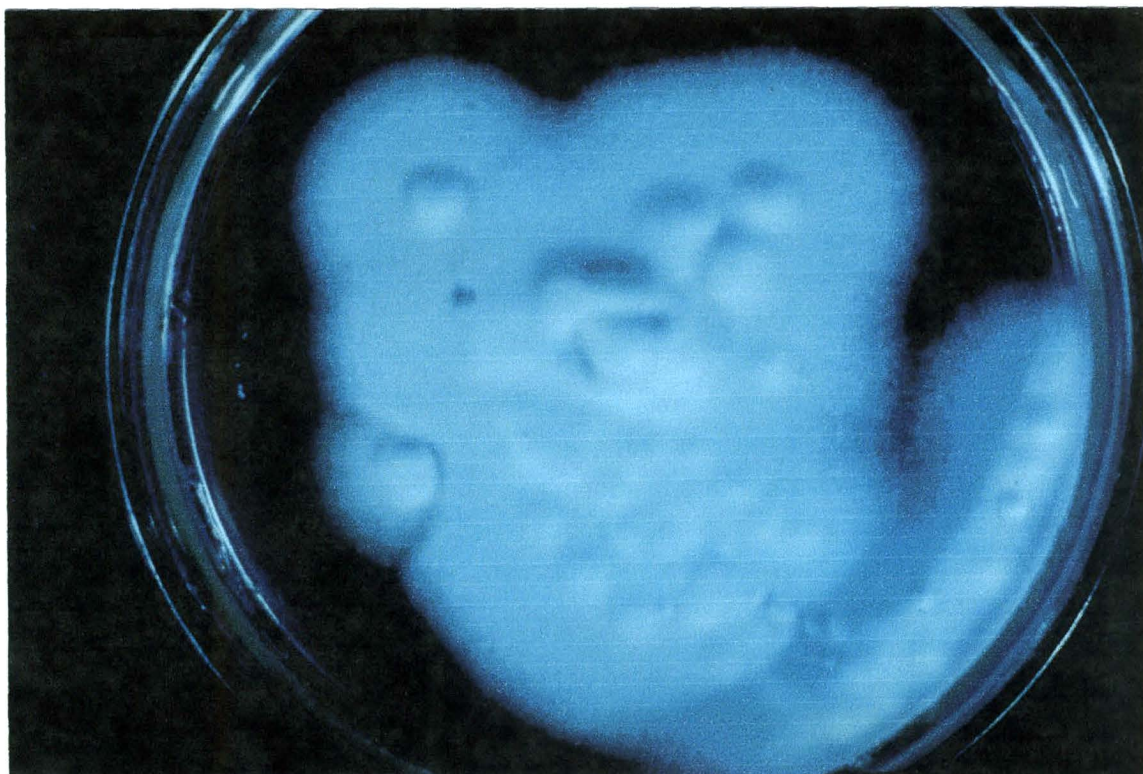


Figura 9. Colônia de *Trichophyton mentagrophytes* obtida a partir de exame de paciente participante do estudo.

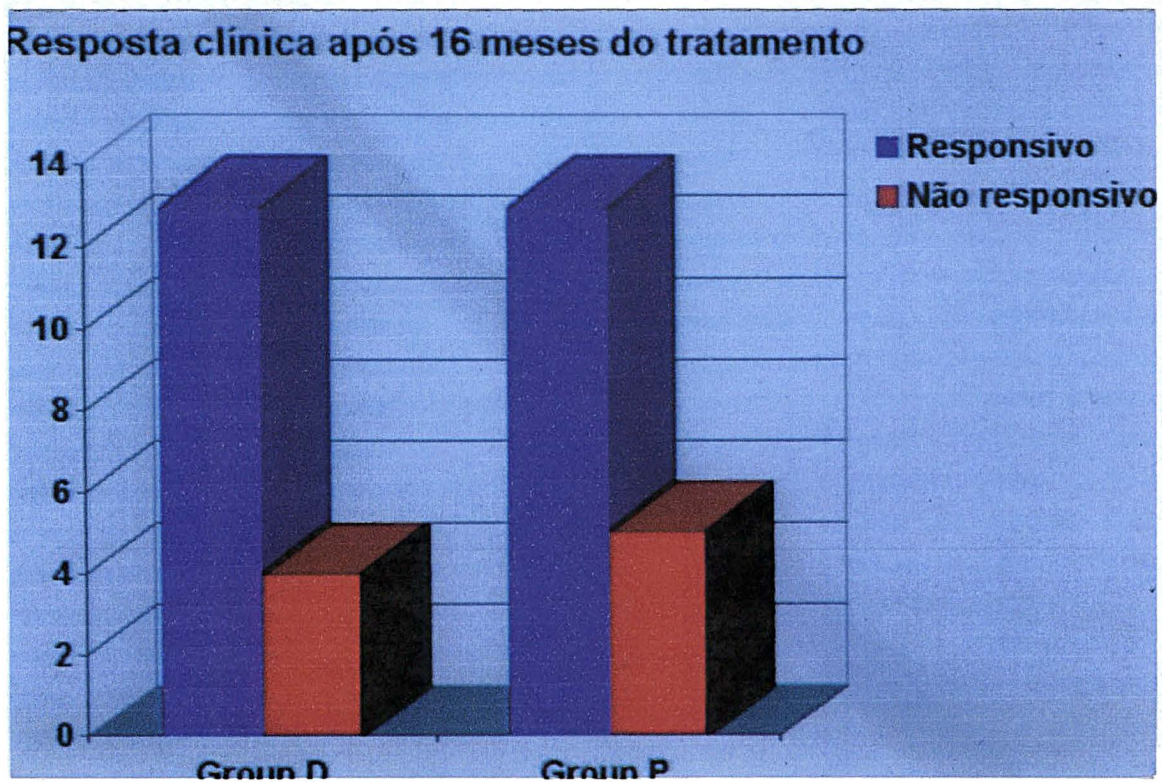


Figura 10. Pacientes considerados clinicamente responsivos em ambos os grupos ao final do tratamento.

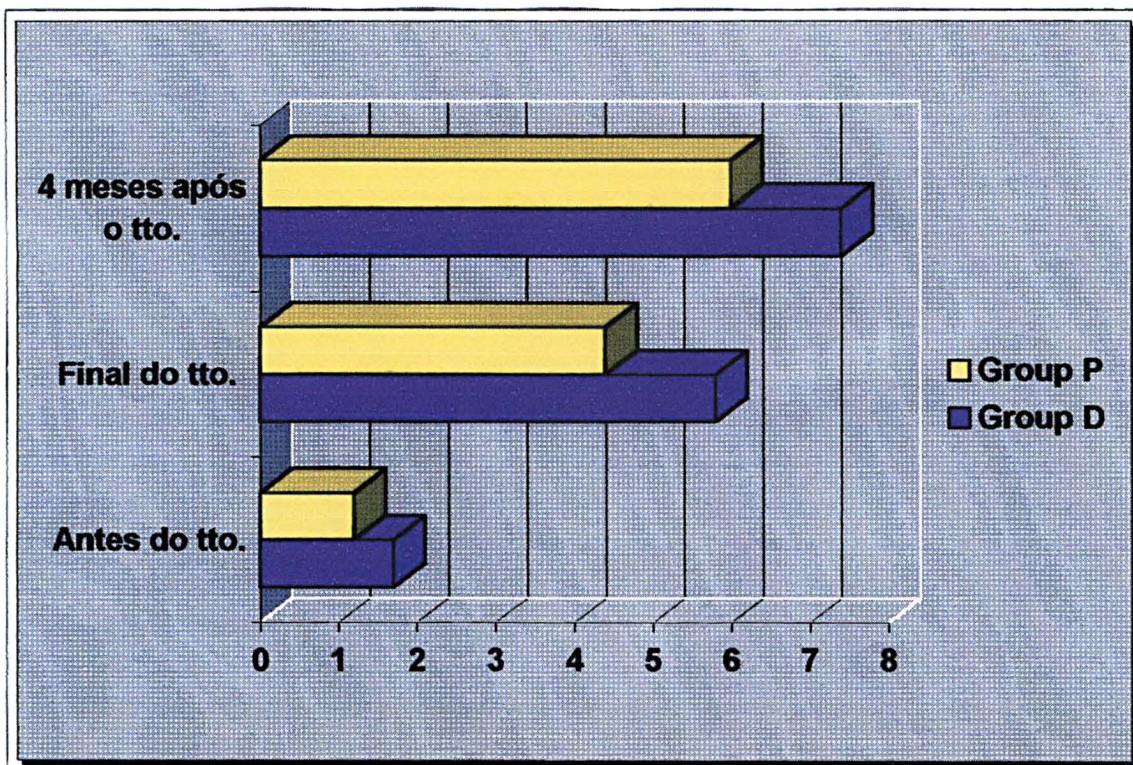


Figura 11. Pacientes considerados clinicamente responsivos em ambos os grupos na primeira avaliação pós-terapêutica (4 meses).

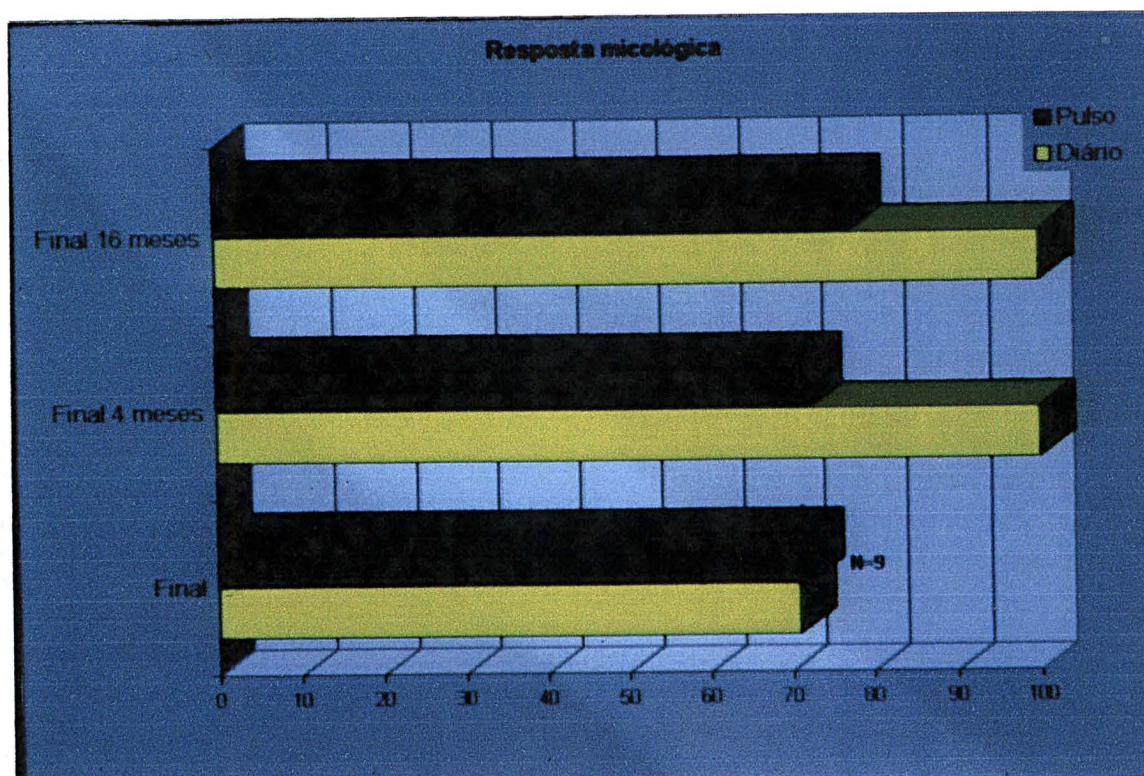


Figura 12. Pacientes que obtiveram critérios de cura micológica em ambos os grupos nos diversos momentos de avaliação.

11.2 Tabelas

Tabela 1. Características da doença pré-tratamento

| | GRUPO D | GRUPO P |
|--------------------|-----------|-----------|
| Queixa Principal | | |
| Dor/Prurido | 6(35,3%) | 9(50,0%) |
| Tempo de Evolução | | |
| <1ano | 2(11,8%) | - |
| 1 a 5anos | 7(41,2%) | 9(50,0%) |
| 6 a 10anos | 4(23,5%) | 6(33,3%) |
| 11 a 15anos | 3(17,6%) | 1(5,6%) |
| >15anos | 1(5,9%) | 1(5,6%) |
| não informado | - | 1(5,6%) |
| Local das Lesões | | |
| Unhas dos pés | 11(64,7%) | 13(72,2%) |
| Unhas das mãos | 2(11,8%) | 2(11,1%) |
| Dedos dos pés+mãos | 4(23,5%) | 3(16,7%) |
| Forma clínica | | |
| Distal | 1(5,9%) | - |
| Distal Lateral | 13(76,5%) | 14(77,8%) |
| Total Distrófica | 3(17,6%) | 4(22,2%) |

Tabela 2. Mensuração em mm

| média ± d.p. | Grupo D | Grupo P |
|--------------|---------------------------|------------------------|
| início | 1,8 ± 1,7 | 1,2 ± 1,8 |
| fim | 6,8 ± 3,1 | 5,8 ± 3,1 |
| ANOVA | Fvis = 108,6 (p<0,001) | Fgrup = 1,22 (n.s.) |

(p<0,001) (n.s.)

Tabela 3. Acompanhamento micológico

| Grupo D | Grupo P |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Avaliação inicial | Avaliação inicial |
| Trichophyton rubrum 71% | Trichophyton rubrum 83% |
| Trichophyton mentagrophytes 29% | Trichophyton mentagrophytes 11% |
| | Trichophyton sp 6% |
| Final | Final |
| Trichophyton rubrum 11% | Trichophyton rubrum 22% |
| Trichophyton mentagrophytes 8% | Trichophyton mentagrophytes 6% |
| negativa 71% | negativa 72% |
| 4 meses pós-tto | 4 meses pós-tto |
| Trichophyton rubrum 0 | Trichophyton rubrum 28% |
| Trichophyton mentagrophytes 0 | Trichophyton mentagrophytes 0 |
| negativa 100% | negativa 72% |
| 16 meses pós-tto | 16 meses pós-tto |
| Trichophyton rubrum 0 | Trichophyton rubrum 23% |
| Trichophyton mentagrophytes 0 | Trichophyton mentagrophytes 0 |
| negativa 100% | negativa 77% |

Tabela 4. Resposta micológica no grupo P (n=18)

| Avaliação | Micológicos diretos e culturas negativos | Culturas negativas | Pacientes micologicamente responsivos |
|------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|
| Final | 7 | 6 | 13 (72%) |

| | | | |
|-------------------------|----|---|----------|
| 4 meses pós-tto | 12 | 1 | 13 (72%) |
| 16 meses pós-tto | 9 | 1 | 10 (77%) |
| (n=13) | | | |

Tabela 5. Resposta micológica no grupo D (n=17)

| Avaliação | Micológicos diretos e culturas negativas | Culturas negativas | Pacientes micologicamente responsivos |
|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|
| Final | 6 | 6 | 12 (71%) |
| 4 meses pós-tto | 13 | 4 | 17 (100%) |
| 16 meses pós-tto | 9 | 0 | 9 (100%) |
| (n=9) | | | |

Tabela 6. Controle laboratorial (hemograma)

| Média ± d.p. | Grupo D | Grupo P | teste t |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Eritrócitos (x10³) | | | |
| pré | 5097±660 | 4851±401 | t=1,32 (n.s.) |
| pós | 5134±724 | 5101±370 | t=0,17 (n.s.) |
| Hemoglobina | | | |
| pré | 14,9±1,5 | 14,2±1,4 | t=1,31 (n.s.) |
| pós | 15,0±1,8 | 15,2±1,4 | t=0,26 (n.s.) |
| Hematócrito | | | |
| pré | 44,3±4,0 | 41,8±4,5 | t=1,70 (n.s.) |
| pós | 44,3±4,3 | 43,9±3,4 | t=0,31 (n.s.) |
| Leucócitos totais | | | |
| pré | 7647±1913 | 7152±1828 | t=0,78 (n.s.) |
| pós | 7805±1759 | 7022±1771 | t=1,31 (n.s.) |
| Neutrófilos | | | |
| pré | 51,4±15,0 | 58,5±9,9 | t=1,64 (n.s.) |
| pós | 58,0±17,2 | 59,3±7,6 | t=0,28 (n.s.) |
| Linfócitos | | | |
| pré | 35,6±8,9 | 32,6±9,1 | t=0,97 (n.s.) |
| pós | 30,6±8,1 | 31,0±6,3 | t=0,15 (n.s.) |
| Monócitos | | | |
| pré | 3,7±2,8 | 4,5±2,2 | t=0,96 (n.s.) |
| pós | 3,6±1,6 | 4,4±2,6 | t=1,15 (n.s.) |
| Eosinófilos | | | |
| pré | 3,7±4,4 | 3,8±3,9 | t=0,07 (n.s.) |

| | | | |
|------------------|---------|---------|---------------|
| pós | 2,5±2,1 | 4,3±5,0 | t=1,39 (n.s.) |
| Basófilos | | | |
| pré | 0,2±0,6 | 0,4±0,7 | t=0,94 (n.s.) |
| pós | 0,2±0,5 | 0,2±0,4 | t=0,06 (n.s.) |

Tabela 7. Controle laboratorial (Bioquímica)

| Média ± d.p. | Grupo D | Grupo P | teste t |
|--------------|-----------|-----------|---------------|
| TGO | | | |
| pré | 29,4±13,1 | 27,6±13,3 | t=0,40 (n.s.) |
| pós | 29,5±14,7 | 29,0±15,7 | t=0,09 (n.s.) |
| TGP | | | |
| pré | 31,9±16,3 | 25,7±13,7 | t=1,21 (n.s.) |
| pós | 32,9±17,1 | 24,8±11,2 | t=1,67 (n.s.) |
| FA | | | |
| pré | 53,3±57,9 | 52,2±29,9 | t=0,06 (n.s.) |
| pós | 57,9±58,8 | 45,5±18,5 | t=0,80 (n.s.) |
| K | | | |
| pré | 4,4±0,4 | 4,5±0,5 | t=0,77 (n.s.) |
| pós | 4,3±0,4 | 4,4±0,6 | t=0,18 (n.s.) |
| Na | | | |
| pré | 140,2±3,7 | 139,7±4,7 | t=0,39 (n.s.) |
| pós | 139,8±3,3 | 138,3±2,8 | t=0,99 (n.s.) |

Tabela 8. Efeitos colaterais

| | Grupo D | Grupo P |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| Dor abdominal | 4 (23,5%) | 4 (22,2%) |
| Obstipação | 4 (23,5%) | 2 (11,1%) |
| Flatulência | 2 (11,8%) | 2 (11,1%) |
| Cefaléia | 2 (11,8%) | 2 (11,1%) |
| Tontura | 2 (11,8%) | 1 (5,6%) |
| Náusea | - | 4 (22,2%) |
| Diminuição da libido | - | 2 (11,1%) |
| Insônia | - | 2 (11,1%) |

| | | |
|-------------------|----------|----------|
| Prurido | 1 (5,9%) | 1 (5,6%) |
| Sonolência | 1 (5,9%) | - |
| Diarréia | 1 (5,9%) | - |

Tabela 9 - Análise comparativa da resposta clínica entre o final do tratamento e aos 4 meses pós-tratamento

| Resposta clínica | Final | Diário | | Pulsoterapia | | teste |
|--------------------------|----------|-----------------|----------|-----------------|-------|------------------|
| | | 4 meses pós-tto | Final | 4 meses pós-tto | Final | |
| Cura | 0 | 6 (35%) | 0 | 6 (33%) | | - |
| Melhora acentuada | 10 (59%) | 7 (41%) | 7 (39%) | 7 (39%) | | $\chi^2 = 0,241$ |
| Melhora discreta | 7 (41%) | 3 (18%) | 10 (55%) | 2 (11%) | | $\chi^2 = 0,552$ |
| Inalterado | 0 | 1 (6%) | 1 (6%) | 3 (17%) | | $\chi^2 = 0,312$ |

Tabela 10. Manutenção da resposta ao tratamento na segunda avaliação pós-terapêutica ($\mu = 16$ meses)

| Resposta clínica | Diário | | Pulsoterapia | |
|--------------------------|---------|----------|--------------|----------|
| | 4 meses | 16 meses | 4 meses | 16 meses |
| Cura | 6 | 5 | 6 | 5 |
| Melhora acentuada | 7 | 2 | 7 | 3 |
| Melhora discreta | 3 | 1 | 2 | 1 |
| Inalterado | 1 | 1 | 3 | 4 |
| Total | 17 | 9 | 18 | 13 |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARENAS, R. - Las onicomycosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac. Med. Mex.*; **126** (2): 84-90, 1990.
2. ARENAS, R.; FERNÁNDEZ, G.; DOMÍNGUEZ, L. - Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *Int. J. Dermatol.*; **30** (8): 586-9, 1991.
3. BALFOUR, J. A.; FAULDS, D. - Terbinafine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycosis. *Drugs*; **43** (2): 259-84, 1992.
4. BARAN, R.; DAWBER, R. P. R. - In: _____ Diseases of the nail and their management. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1984.
5. BARAN, R.; BERKER, D.; DAWBER, R. - In: _____ Nails: Appearance and therapy. London, Martin Dunitz Limited, 1983. p.30-5; 12-14.
6. BAUDRAZ-ROSSELET, F.; RAKOSI, T.; WILI, P. B.; KENZELMAN, R. - Treatment of onychomycosis with terbinafine. *British. J. Dermatol.*; **126** suppl 39: 40-6, 1992.
7. BLAKE-GOSIEN, J.; KOBAYASHI, G. S. - In: _____ *Dermatology in general medicine*. 3 ed. New York, Mc Graw-Hill, 1987. p.2223-6.
8. BLANCK, H.; SAGANI, S.; BOYD, C.; ROTH, F. J. - The pathogenesis of superficial fungal infections in cultured human skin. *Arch. Dermatol.*; **79** (5): 524- 35, 1959.
9. CALLEN, J.P.; DAHL, M. V.; GOLITZ, M. V.; RASMUSSEN, J. E.; STEGMAN, S. J. - In: _____ *Advances in dermatology- vol 2*. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1987. p. 337.
10. CAUWENBERGH, G. - Recentes avanços na terapêutica sistêmica das onicomycoses- Novas perspectivas de tratamento. Congresso Brasileiro de Dermatologia (47: 1992: Rio de Janeiro). Resumo de Simpósio. Rio de Janeiro: BG Cultural, 1992.
11. CAUWENBERGH, G. - Skin kinetics of azole antifungal drugs. In: _____ Current topics in medical mycology - vol. 4. New York, Springer-Verlag, 1992. p.88-136.
12. CAUWENBERGH, G.; DEGREEF, H.; HEYKANTS, I.; WOESTENBORGH, R.; VAN ROOY, P.; HAEVERANS, K. - Pharmacokinetic profile of oral administered itraconazole in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **18**: 263-8, 1988.

13. CESTARI, T. F.; ABDALLA, C.; ASSIS, T.L. - Fisiopatogenia das dermatofitoses. *An. Bras. Dermatol.*; **65** (6): 310-6, 1990.
14. CHMEL, L. - Zoophylic dermatophytes and infections in man. *Med. Mycol.*; **8** suppl: 61-6, 1980.
15. CLISSOLD, S. P. - Clinical experience in superficial fungal infections. In: _____ Ketoconazole today. Manchester, ADIS Press Limited, 1987. p.29-55.
16. DAHL, M. V. - Dermatophytosis and the immune response. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **31**(3 Pt 2): S34-41, 1994.
17. DAHL, M. V. - Resistance factors in dermatophyte infections. *Austr. J. Derm.*; **26** (3): 98-101, 1985.
18. DAHL, M. V.; CARPENTER, R. - Polymorphonuclear leucocytes, complement and Trichophyton rubrum. *J. Invest. Dermat.*; **86** (2): 138-41, 1986.
19. DAUBER, R. P. R.; BARAN, R. - Nails. In: _____ ROOK, A.; WILKINSON, D. S.; EBLING, F. J. G.; CHAMPION, R. H.; BURTON, J. L. - Textbook of dermatology - vol.3. 4 ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1986. p.2203-2237.
20. DE BEULE, K.; LUBIN, G.; CAUWENBERGH, G. - Safety aspects of itraconazole therapy in vaginal candidosis, dermatomycosis, and onychomycosis. A review. *Cur. Ther. Res.*; **49**(5): 814-22, 1991.
21. DE DONCKER, P.; DECROIX, J.; DOCKX, P.; HEREMANS, A.; ROSEEUW, D. - Intermittent pulse therapy with itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Annual Meeting of the American Academy of Dermatology* (1995: New Orleans). Poster abstract. New Orleans, 1995.
22. DE DONCKER, P.; PIERARD, G.E.; ARRESE, J.; JACQMIN, P.; ROCLANT, D.; WOESTENBORGH, R. - Itraconazol nail kinetics: the bifasic sequence of diffusion and incorporation into the nail is the key to nail penetration. *Annual Meeting of the American Academy of Dermatology* (1995: New Orleans). Poster abstract. New Orleans, 1995.
23. DE DONCKER, P.; VAN DAELE, M.; DECROIX, J.; DOCKX, P.; ROSEEUW, D.; HEYKANTS, B.; ROELANT, D.; WOESTENBORGH, R.; VAN CUTSEN, J.; CAUWENBERGH, G. - Intermittent therapy with itraconazole (3x or 4 x 7 days 400mg) produces persistent high levels in the nail and is effective in onychomycosis. *Annual Meeting of the American Academy of Dermatology* (51:1992:San Francisco). Poster abstract.

24. DEGREEF, H. - Onychomycosis. *Br. J. Clin. Pract.*; **44** suppl 71, 1990.
25. DEGREEF, H. - Nouveaux antifongiques dans le traitement des mycoses cutanées superficielles. *Ann. Dermatol. Venereol.*; **120**: 21-31, 1993.
26. DEGREEF, H. - The treatment of superficial skin infections caused by dermatophytes. In: _____ BORGERS, M.; HAY, R.; RINALDI, M. G. - Current topics in medical mycology - vol. 4. New York, Springer-Verlag, 1992. p.189-206.
27. DEGREEF, H.; MARIËN, K.; DE VEYLDER, H.; DUPREZ, K.; BORGHYS, A.; VERHOEVE, L. - Itraconazole in the treatment of dermatophytosis: A comparison of two daily dosages. *Rev. Infect. Dis.*; **9** suppl 1: S104-8, 1987.
28. DU VIVIER, A. et al. - In: _____ Atlas de dermatologia clínica, cap2. Manole, São Paulo, 1995. p.2.9; 2.10.
29. ENGLISH, M. P. - Nails and the fungi. *Br. J. Dermatol.* **94**: 697-701, 1976.
30. EPSTEIN, W. L.; SHAH, V. P.; RIEGELMAN, S. - Griseofulvin levels in stratum corneum. Study after oral administration in man. *Arch. Dermatol.*; **106**: 344-48, 1972.
31. ESTEVES, J. A.; CABRITA, J. D.; NOBRE, G. N. - In: *Micologia médica*. Fund. Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1977. p.785.
32. FAERGEMANN, J.; ZEHENDER, H.; JONES, T.; MAIBACH, I. - Terbinafine levels in the serum, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), hair, sebum and eccrine sweat. *Acta Dermato-Venerol.*; **71**: 322-26, 1991.
33. FINLAY, A. Y. - Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br. J. Dermatol.*, **126** suppl 39: 28-32, 1992.
34. FITZPATRICK, T. B.; EISEN, A.Z.; WOLF, K.; FREEDBERG, I. W.; AUSTEN, F. K. - In: _____ *Dermatology in general medicine*. 3 ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1987. p.1264.
35. GANER, A.; ARATHOON, E.; STEVENS, D. A. - Initial experience in therapy for progressive mycoses with itraconazole, the first clinically studied triazole. *Rev. Infect. Dis.*; **9** suppl 1: S77-S86, 1987.
36. GAYOSO, C. W.; MENDONÇA, I. R. S. M.; AZULAY, R. D. - Patologia ungueal. O estudo das unhas. Novos aspectos após o exame de 1100 pacientes. *An. Bras. Dermatol.*; **67** (4): 169-181, 1992.

37. GONÇALVES, A. P.; GADELHA, A. R.; CAIUBY, J.; ZAITZ, C.; ARENAS, R.; CAUWENBERGH, G.; ASSUNÇÃO, B. G. - Recentes avanços na terapêutica sistêmica das onicomicoses. *Congresso Brasileiro de Dermatologia* (47: 1992: Rio de Janeiro). **Resumo de simpósio**. Rio de Janeiro: BG Cultural, 1992.
38. GRANT, S.; CLISSOLD, S. M. - Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs*; **37**, 310-344, 1989.
39. GRAPPEL, S. F.; BISHOP, C. T.; BLANK, F. - Immunology of dermatophytes and dermatophytosis. *Bact. Rev.* **38** (2): 220-50, 1974.
40. GUPTA, A. K.; SAUDER, D.N.; SHEAR, N.H. - Antifungal agents: an overview. Part II. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **30** (6): 911-33, 1994.
41. GOODFIELD, M. J. D. - Short duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: a multicentre trial. *British. J. Dermatol.*; **126** suppl 39: 33-5, 1992.
42. HAMOUDA, T.; JEFFRIES, C. D.; EKLADIOS, E. M.; EL MISHAD, A. M.; EL KOOMY, M.; SALEH, N. - Class specific antibody in human dermatophytosis reactive with Trichophyton rubrum derived antigen. *Mycopathologia*; **127** (2): 83-8, 1994.
43. HANEKE, E.; TAUSCH, I.; BRAUTIGAM, M.; WEIDINGER, G.; WELZEL, D. - Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. LAGOS III study group. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **32** (1): 72-7, 1995.
44. HASHIMOTO, K. J. - Nail ultrastructure. *J. Ultrastruct Res*, **36**: 391, 1971.
45. HAY, R. J.; CALDERON, R. A.; COLLINS, M. J. - Experimental dermatophytosis: the clinical and histopathologic features of a mouse model using Trichophyton quinckreanum (mouse flavus). *J. Invest. Dermatol.*; **81** (3): 270-4, 1983.
46. HELL, R. C. - Pharmacokinetics properties. In: ____ Ketoconazole in the management of fungal disease. Auckland, ADIS Press Limited, 1982. P.67-76.
47. KORTING, H. C.; SCHAFER-KORTING, M. - Is tinea unguium still widely incurable? *Arch. Dermatol.*, **128** (2): 243-8, 1992.
48. KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. - Dermatophytoses. In: ____ *Medical mycology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992. P.105-13.

49. LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. - In: ____ *Micologia medica*. 7 ed. Sarvier, São Paulo, 1984. p.410, 412.
50. LOPEZ GOMES, S.; DEL PALACIO, A.; VAN CUSTEM, J.; SOLEDAD CUETARA, M.; IGLESIAS, L.; RODRIGUEZ NORIEGA, A. - Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int. J. Dermatol.* **33** (10): 701, 1994.
51. LORINCZ, A. L.; PRISTLEY, J. O.; JACOBS, P. H. - Evidence for a humoral mechanism which prevents growth of dermatophytes. *J. Invest. Dermatol.* **31**:15-17, 1958.
52. LUBECK, D. P.; PATRICK, D. L.; MCNULTY, P.; FIFER, S. K.; BIRNBAUM, J. - Quality of life of persons with onychomycosis. *Qual. Life Res.*, **2** (5): 341-8, 1980.
53. MADIN, S.; SCHER, R. K.; ABRAMSON, C.; HAY, R. J.; MEINHOF, W.; PIÉRARD, G. E.; ROSEEUW, D. - Superficial fungal infections in evolution. *Clin. Courrier*, **10** (10): 1-8, 1993.
54. MATTHIEU, L.; DE DONCKER, P.; CAUWENBERGH, G.; WOESTENBORGH, R. - Itraconazole penetrates the nail via the nail matrix and the nail bed: an investigation on onychomycosis. *Clin. Exp. Dermatol.*; **16** (5): 374-6, 1991.
55. MEINHOF, W. - Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals: The therapeutic implications. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **29**: S37-S41, 1993.
56. MINOCHA, Y.; PASRICHA, J. S.; MOHAPATRA, L. N.; KANDHARIK M. - Proteolytic activity of dermatophytes and its role in pathogenesis of skin lesions. *Sabouraudia*; **10**: 79- 85, 1972.
57. NAKA, W. - New method for evaluating the viability of fungi in skin scales. *International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy* (3: New York: 1995). Anais. New York: 1995.
58. PARENT, D.; DECROIX, J.; HEENEN, M. - Clinical experience with short schedules of itraconazole in the treatment of tinea corporis and/or tinea cruris. *Dermatology*; **189**: 378-81, 1994.
59. PIÉRARD, G. E.; ARRESE-ESTRADA, J.; PIÉRARD-FRANCHIMONT, C. - Treatment of onychomycosis: Traditional approaches. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **29**: S41-S45, 1993.
60. PIÉRARD, G. E.; DE DONCKER, P. - Acquired nail beading in patients receiving itraconazole: a possible indicator of faster nail growth? A study using optical

- profilometry. *Annual Meeting of the American Academy of Dermatology* (1995: New Orleans). Poster abstract. New Orleans, 1995.
61. PIPPONEN, T.; BLOMQUIST, K.; BRANDT, H.; HAVU, V.; HOLLMEN, A.; KOHTAMÄKI, K.; LEHTONEN, L.; TURJANMAA, K. - Efficacy and safety of itraconazole in the long term treatment of onychomycosis. *J. Antimicrob. Chemother.*; **29**: 195-205, 1992.
 62. QUEIROZ-TELLES, F.; PURIM, K. S. M.; FILLUS, J. N.; BORDIGNON, G. F. P.; LAMEIRA, R. P.; VAN CUTSEN, J. V.; CAUWENBERGH, G. Itraconazole in the therapy of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi*. *International Journal of Dermatology* **31**: 805-812, 1992.
 63. RAUBITSCHHECK, F. - Mechanical versus chemical ceratolysis by dermatophytes. *Sabouraudia*; **1**: 87-90, 1961.
 64. RAY, R. J. - Treatment of dermatomycoses and onychomycoses. State of the art. *Clin. Exp. Dermatol.*, **17** suppl 1: 2-5, 1992.
 65. RICHARDSON, M. D. - Update on new therapies and management of onychomycosis. *International summit on cutaneous antifungal therapy* (New York: 1995). Anais. New York: Editora? , 1995. p.31.
 66. RIDDELL, R. W. - Permanent stained mycological preparations obtained by slide culture. *Mycologia*; **42**: 265-70, 1950.
 67. RIPPON, J. W. - In: ____ *Medical micology*. 2 ed. W. B. Saunders Company, 1982. p. 842.
 68. RONGIONETTI, F.; ROBERT, E.; TRIPODI, S.; PERSI, A. - Treatment of onychomycosis with itraconazole. *J. Dermatol. Treat.*; **2**: 145-6, 1991.
 69. ROOK, A.; WILKINSON, D. S.; EBLING, F. J. G., CHAMPION, R. H., BURTON, J. L. - Uñas. In: ____ *Tratado de dermatologia*. 4 ed. Doyma, Barcelona, 1989. p. 2203-40.
 70. ROSEEUW, D.; DE DONCKER, P. - New approaches to the treatment of onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **29** (1): S45-S50, 1993.
 71. ROTHMAN, S.; LORINCZ, A. L. - Defense mechanisms of the skin. *Ann. Rev. Med.*; **4**: 215-242, 1963.
 72. S221. SINSKI, J. T.; FLOURAS, K. - A survey of dermatophytes isolated from human

- patients in the United States from 1979 to 1981 with chronological listings of worldwide incidence of five dermatophytes often isolated in the United States. *Mycopathologia*; **85**: 97-120, 1984.
73. SUMMERBELL, R. C.; KANE, J.; KRAJDEN, S. - Onychomycosis, tinea pedis, and tinea manum caused by non- dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses*; **32**: 609-19, 1989.
 74. VAN CUTSEN, J.; BORGERS, M.; VANDEN BOSSCHE, H.; HEYKANTS, J.; DE COSTER, R.; VAN CAUTEREN, H.; CAUWENBERGH, G. et al. - In: _____ R.A. Frontling: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona, Jr Prous Science Publishers, 1987.
 75. VAN CUTSEN, J.; VAN GERVEN, F.; JANSSEN, P. A. J. - Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazole in the treatment of superficial and deep mycosis: Animal models. *Rev. Infect. Dis.*; **9** suppl 1: S15-S32, 1987.
 76. VAN DER SCHROEFF, J. G.; CIRKEL, P. K. S.; CRIJNS, M. B.; ET AL. - A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *British. J. Dermat.*; **126** suppl 39: 36-9, 1992.
 77. VENUGOPAL, PV.; VENUGOPAL, T. V. - Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines. *Int. J. Dermatol.*; **33** (10): 730-32, 1994.
 78. VILLARS, V.; JONES, TC - Clinical efficacy and tolerability of terbinafine - a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin. Exp. Dermat.*; **14**: 124-7, 1989.
 79. WALSOE, I.; STANGERUP, M.; SVEJGAARD, E. - Itraconazole in onychomycosis. Open and double blind studies. *Acta Derm. Venereol. Stockh.*; **70** (2): 137-40, 1990.
 80. WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R. C. - The dermatophytes. *Clin. Microbiol. Rev.*; **8** (2): 240-59, 1995.
 81. WILLEMSSEN, M.; DE DONCKER, P.; WILLEMS, J.; WOESTENBORGHS, R. - Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*; **26** (5 Pt 1): 731-5, 1992.
 82. ZAIAS, N. - Onychomycosis. *Arch. Dermatol.*; **105**: 263-74, 1972.
 83. ZAIAS, N. - A method for the determination of drug effectiveness in onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* , **8**: 912-19, 1982.
 84. ZAITIS, C. - Produção de antígenos de Trichophyton mentagrophytes para estudo de aspectos imunológicos das dermatofitoses e das dermatofitides. São Paulo, 1992.

Tese (Doutorado em Dermatologia) - Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina.

85. ZAITZ, C. - Recentes avanços na terapêutica sistêmica das onicomicoses. *Congresso Brasileiro de Dermatologia* (47: 1992: Rio de Janeiro). Resumo de simposio. Rio de Janeiro: BG Cultural, 1992.
86. ZAUN, H. - In: _____ *Patologia ungueal*. Barcelona, Doyma, 1983. p.53.
87. ZURITA, J.; HAY, R. J. - Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human ceratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.*; **89** (5): 529-34, 1987.
88. YU, R. J.; GRAPPEL, S. F.; BLANK, F. - Inhibition of keratinases by α_2 -macroglobulin. *Experientia*; **28**: 886, 1972.

ERRATA

| Página | Linha | Onde se lê | Leia-se |
|--------|-------|-----------------------|-----------------------|
| 3 | 14 | 9 meses | 9 meses ²¹ |
| 5 | 1 | eponíquio | epiníquio |
| 5 | 22 | matiz | matriz |
| 7 | 12 | <i>mentegrophytes</i> | <i>mentagrophytes</i> |
| 8 | 4 | dstais | distais |
| 9 | 8 | qual quer | qualquer |
| 9 | 14 | interceluares | intercelulares |
| 10 | 7 | eslatina | elastina |
| 12 | 4 | iflamatória | inflamatória |
| 12 | 5 | desnvolvimento | desenvolvimento |
| 15 | 1 | tem | têm |
| 15 | 1,2,3 | Tinha | <i>Tinea</i> |
| 20 | 5 | ?Qui ? Quadrado | Qui-quadrado |
| 21 | 4 | ? Qui-Quadrado | Qui-quadrado |
| 23 | 12,16 | pós terapêutica | pós-terapêutica |
| 31 | 11 | varias | várias |
| 34 | 16 | figura 1 | figura 2 |
| 35 | 5 | despresado | desprezado |
| 45 | - | eponíquio | epiníquio |
| 51 | 1 | <i>trichophyton</i> | <i>Trichophyton</i> |