



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANAROSA BARBOSA SPRENGER

PULSOTERAPIA TRIMESTRAL DE TERBINAFINA PARA O TRATAMENTO
DE ONICOMICOSSES

CURITIBA
2019

ANAROSA BARBOSA SPRENGER

PULSOTERAPIA TRIMESTRAL DE TERBINAFINA PARA O TRATAMENTO
DE ONICOMICOSSES

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho
Coorientadora: Prof^a Dr^a Kátia Sheylla Malta Purim

CURITIBA
2019

S768 Sprenger, Anarosa Barbosa
Pulsoterapia trimestral de terbinafina para o tratamento de
onícomicoses [recurso eletrônico] – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina
Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Flavio de Queiroz Telles Filho
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Katia Sheylla Malta Purim

1. Onícomicoses. 2. Terbinafina. 3. Pulsoterapia. I. Telles Filho,
Flavio de Queiroz. II. Purim, Kátia Sheylla Malta. III. Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: QV 252

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANAROSA BARBOSA SPRENGER** intitulada: **PULSOTERAPIA TRIMESTRAL DE TERBINAFINA PARA O TRATAMENTO ONICOMICOSSES**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Junho de 2019.


FLAVIO DE QUEIROZ TELLES FILHO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


ROBERTO GOMES TARLÉ
Avaliador Externo (PUG/PR)


KATIA SHEYLLA MALTA PURIM
Avaliador Interno

Dedico este trabalho aos meus amados filhos Flávia e Daniel Sprenger, essenciais em minha vida, pela ajuda inestimável na elaboração deste manuscrito, pela compreensão da minha ausência, pelo apoio familiar e por acreditarem nos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Flávio de Queiroz-Telles Filho, pelo acompanhamento, dedicação e amizade.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Katia Sheylla Malta Purim, pelas orientações, e compreensão nos momentos decisivos.

Ao Curso de Pós-Graduação do Setor de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, nas pessoas de suas coordenadoras Profa. Dra. Iara T. de Messias-Reason e Profa. Dra. Rosana Hermínia Scola, pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto, por suas orientações, dedicação e exemplo.

Ao Prof. Dr. Odery Ramos, por suas valiosas sugestões.

À funcionária Valéria Knapp, por sua dedicação e disponibilidade.

Ao Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Curitiba, na pessoa do Dr. Ney José Lins de Alencar, meu mestre, pelo apoio incondicional de todas as horas para a elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Fonseca Tarlé (*in memoriam*), pelas valiosas lições de Dermatologia e “de vida” por ter sido o primeiro a acreditar que este trabalho seria possível.

Aos colegas Dr. Gerson Dellatorre e Dr. Felipe Cerci, pela preciosa ajuda na confecção das referências bibliográficas.

Aos pacientes, pela confiança e colaboração.

RESUMO

A onicomicose é a infecção fúngica crônica mais comum nos dedos e os dermatófitos são os principais agentes etiológicos. A terbinafina é um fungicida desenvolvido na década de 1990. Ela tem eficácia comprovada contra vários tipos de infecção fúngica, incluindo onicomicoses. A dose habitual de terbinafina para este tipo de infecção é de 250 miligramas por dia durante 12 semanas, mas neste esquema posológico está associada a frequentes efeitos secundários e a altas taxas de abandono do tratamento. Os dados farmacocinéticos sugerem que a terbinafina tem seus efeitos fungicidas mantidos na lâmina ungueal por mais de 30 semanas após sua última administração, o que levou à criação de doses intermitentes desse medicamento, chamadas pulsoterapias, a fim de minimizar os efeitos colaterais. A pulsoterapia de terbinafina usada atualmente para o tratamento de onicomicoses é feita usando a dose de 500 mg (miligramas) por dia durante uma semana por mês por um período de 3 a 6 meses. O presente estudo propõe analisar a eficácia em humanos de uma dose pulsoterápica trimestral de terbinafina de 500 miligramas por dia durante sete dias a cada 3 meses, totalizando 4 tratamentos, para tratar onicomicoses causadas por dermatófitos, com o objetivo de avaliar a incidência dos efeitos colaterais, interações medicamentosas, e se este esquema posológico apresenta a mesma eficácia em relação aos tratamentos já estabelecidos na literatura. No total, 63 pacientes portadores de onicomicoses por dermatófitos foram selecionados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Curitiba em Curitiba, Paraná, Brasil e divididos em 3 grupos. Cada grupo recebeu diferentes doses de terbinafina. Os esquemas posológicos foram os seguintes: O Grupo 1 recebeu a dose convencional de terbinafina de 250 miligramas por dia durante 3 meses, o Grupo 2 recebeu a dose de pulso-terapia convencional de 500 miligramas por dia, 7 dias por mês durante 4 meses, e o Grupo 3 recebeu a dose de 500 miligramas por dia durante 7 dias a cada 3 meses, totalizando 4 tratamentos. Não houve diferenças estatísticas em relação à eficácia ou efeitos colaterais entre os grupos. Concluímos que o regime de pulso de terbinafina utilizando uma dose de 500 mg/dia durante 7 dias a cada três meses pode ser uma alternativa possível para o tratamento da onicomicoses.

Palavras-chave: onicomicoses; terbinafina; onicomicoses –tratamento; pulsoterapia – terbinafina.

ABSTRACT

Onychomycosis is the most common chronic fungal infection of the toes, dermatophytes being the main etiological agents. Terbinafine is a fungicide developed in the 1990s, proved to be successful against various types of fungal infections, including onychomycosis. The usual dosage of terbinafine for the treatment of this infection is 250 milligrams per day for 12 weeks, but this dose, over this time period is associated with frequent side effects and high rates of treatment abandonment. Pharmacokinetic data suggest that terbinafine has its fungicidal effects maintained in the nail plate for up to 30 weeks after its last administration, which led to the development of intermittent dosages of this drug, called pulse therapies, in order to minimize the side effects. The currently used pulse-terbinafine therapy for the treatment of onychomycosis consists of 500 milligrams per day for one week per month for 3 to 6 months. The present study proposes to analyze the efficacy of a quarterly dose of terbinafine of 500 milligrams per day for seven days every 3 months, totaling 4 treatments, to treat onychomycosis caused by dermatophytes in humans, with the aim of minimizing the side effects, drug interactions, improving adherence of treatment. Totally, 63 onychomycosis patients were selected at the Outpatient Dermatologic Clinic of the Santa Casa de Curitiba Hospital in Curitiba, Brazil, and divided into three groups. Each group received different dosages of terbinafine. Group 1 received the conventional terbinafine dose of 250 milligrams per day for 3 months, Group 2 received the conventional pulse-therapy dose of 500 milligrams per day, 7 days per month for 4 months, and Group 3 received the dose of 500 milligrams per day for 7 days every 3 months totaling 4 treatments. There were no statistical differences regarding efficacy or side effects among the different groups. Conclusion: Pulse regimen of terbinafine using a dose of 500 mg/day every three months can be a possible alternative for the treatment of onychomycosis.

Keywords: onychomycosis. Terbinafine-onychomycosis-treatment.
pulse therapy - terbinafine.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ANATOMIA DO APARELHO UNGUEAL	17
FIGURA 2: CAMADAS DA PLACA UNGUEAL	17
FIGURA 3: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO AS 3 CAMADAS DA PLACA UNGUEAL.	18
FIGURA 4: VISÃO TRANSVERSAL E DORSAL DO APARELHO UNGUEAL.....	19
FIGURA 5: VASCULARIZAÇÃO DO APARELHO UNGUEAL	19
FIGURA 6: INERVAÇÃO DO APARELHO UNGUEAL	20
FIGURA 7: MICROSCOPIA DE LUZ DA UNIDADE UNGUEAL.	21
FIGURA 8: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO BIOFILMES FÚNGICOS.	25
FIGURA 9: DERMATOFITOMA.....	25
FIGURA 10: ONICOMICOSE SUBUNGUEAL DISTO-LATERAL	28
FIGURA 11: ONICOMICOSE SUBUNGUEAL PROXIMAL	30
FIGURA 12: ONICOMICOSE SUPERFICIAL	31
FIGURA 13: Onicomicose <i>endonyx</i>	32
FIGURA 14: ONICODISTROFIA DISTRÓFICA TOTAL	33
FIGURA 15 a-d: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO HIFAS NA PLACA UNGUEAL	36
FIGURA 16: ESTRUTURA QUÍMICA DA TERBINAFINA.	43
FIGURA 17: DESENHO DO ESTUDO	46
FIGURA 18: INDIVÍDUO DO GRUPO 1 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)....	55
FIGURA 19: INDIVÍDUO DO GRUPO 2 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)....	55
FIGURA 20: INDIVÍDUO DO GRUPO 3 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)....	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: TAXAS DE CURA DOS ANTIFÚNGICOS (MÉDIA EM ESTUDOS PUBLICADOS)	40
TABELA 2: ASPECTOS CLÍNICOS DO NÚMERO TOTAL DE INDIVÍDUOS	50
TABELA 3: FUNGOS ISOLADOS ANTES DO TRATAMENTO	51
TABELA 4: OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS	61

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: DEDOS ACOMETIDOS	52
GRÁFICO 2: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES	53
GRÁFICO 3: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA POR GRUPO.....	53
GRÁFICO 4: DESFECHO, POR GRUPO.(N=44).....	54
GRÁFICO 5: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 1.....	56
GRÁFICO 6: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 2.....	57
GRÁFICO 7: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 2.....	58
GRÁFICO 8: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 1.....	59
GRÁFICO 9: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 2.....	59
GRÁFICO 10: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 3.....	60
GRÁFICO 11: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E O USO DE MEDICAMENTOS.....	61

LISTA DE SIGLAS

ABESO	-	Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
C	-	Cura
CD4	-	Linfócitos de Grupo de diferenciação 4
CM		Cura Micológica
CMF	-	Concentração Mínima Fungicida
CMI		Concentração Mínima Inibitória
OSDL	-	Onicomicose Subungueal Distolateral
F	-	Falha Terapêutica
FDA		<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
KOH		Hidróxido de Potássio
MC	-	Melhora Clínica
OMS		Organização Mundial da Saúde
OS		Onicomicose Superficial
OSP	-	Onicomicose Subungueal Proximal
ODT		Onicomicose Distrófica Total
PAS		<i>Periodic Acid Schiff</i> (Ácido Periódico de Shiff)
PCR		Reação da Polimerase em Cadeia
TAP	-	Tempo de Atividade da Protrombina
TGO		Aspartato AminoTransferase
TGP		Alanina AminoTransferase
GAMA-GT	-	Gama GlutamilTransferase
TCLE	-	Termo de consentimento livre e esclarecido.

LISTA DE ABREVIATURAS

n	-	número de indivíduos
mg		miligramas
µg	-	micrograma
µm		micrômetro
p.	-	página
sp	-	espécie
spp		espécies
T.	-	<i>Trichophyton</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	-	graus Celsius
μ	-	micra
®	-	marca registrada
@	-	arroba
%	-	percentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 ANATOMIA DO APARELHO UNGUEAL	16
3.2 FUNGOS CAUSADORES DE ONICOMICOSSES	22
3.3 O PAPEL DOS BIOFILMES	24
3.4 ONICOMICOSSES: EPIDEMIOLOGIA	25
3.5 ONICOMICOSSES: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	27
3.6 ONICOMICOSSES: FISIOPATOGENIA	34
3.7 ONICOMICOSSES: DIAGNÓSTICO	36
3.7.1 Exame micológico direto	36
3.7.2 Cultura	37
3.7.3 Histologia	38
3.7.4 Biologia molecular	38
3.8 ONICOMICOSSES: TRATAMENTOS DISPONÍVEIS	39
3.8.1 A Terbinafina	42
4 MATERIAIS E MÉTODOS	45
4.1 DESENHO DO ESTUDO:	45
4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão	46
4.2 AVALIAÇÕES E MEDIDAS PRÉVIAS	47
4.3 AVALIAÇÕES POSTERIORES	47
4.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA	47
4.5 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	48
4.6 PROGRAMAS DE INFORMÁTICA UTILIZADOS	48
4.7 FONTES DE FINANCIAMENTO	48
5 ESTUDO DOS INDIVÍDUOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO	50
5.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS	50
5.2 FUNGOS ISOLADOS	51
5.3 DEDOS ACOMETIDOS	51
5.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	52
6 RESULTADOS	54

6.1	RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	56
6.2	RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A PRESENÇA DE COMORBIDADES.....	58
6.3	RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E O USO DE MEDICAMENTOS	60
6.4	EFEITOS ADVERSOS	61
7	DISCUSSÃO	62
8	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).76	
	ANEXO 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	78
	ANEXO 2: VALORES CONSIDERADOS NORMAIS NOS EXAMES LABORATORIAIS.....	79
	ANEXO 3: COMPROVANTE DA SUBMISSÃO DO ARTIGO	80

1 INTRODUÇÃO

As onicomicoses são responsáveis por 50% dos casos de doenças nas unhas e são causadas por dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não-dermatófitos (GUPTA *et al.*,2015). Sua incidência é maior em ocupações ou estilos de vida, onde há exposição ao risco de lesões nas unhas, como durante atividades esportivas ou uso de calçados de segurança no trabalho. Fumantes, pessoas com algum tipo de onicodistrofia, como psoríase ou causada por trauma e pessoas com doença vascular periférica, assim como idosos e diabéticos, imunossuprimidos e indivíduos com alto índice de massa corporal são mais suscetíveis a terem formas mais graves e crônicas de onicomicose.(HANNA, 2018; HA, 2018; VLAHOVIC, 2016).

Sendo mais comum entre os membros da mesma família, a susceptibilidade a onicomicose pode ser herdada. O gene HLA D38 é mais frequentemente detectado em pessoas com onicomicose do que indivíduos controles (LIPNER e SCHER,2019a). Estudos revelam um aumento da incidência de onicomicose em crianças (GUPTA, 2018). A prevalência global estimada de onicomicose é de 5,5%, baseada em estudos epidemiológicos publicados em 2016 (GUPTA, 2017). Aproximadamente 80% dessas infecções são causadas por dermatófitos, principalmente *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum spp*. O restante das onicomicoses são causadas por leveduras, incluindo *Candida spp* ou fungos filamentosos não dermatófitos, predominantemente *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp*, *Acremonium sp*, *Alternaria alternate*, *Neoscytalidium sp* e *Fusarium spp*. Os fungos podem ser transmitidos por contato direto, pela contaminação de células infectadas da pele e unhas ou através de objetos contaminados. Quando não tratada, a onicomicose pode atingir outras unhas, pele e pode servir como porta de entrada para bactérias ou até mesmo outros agentes fúngicos. (PERES, 2010; CHRISTENSON, 2018). Além de serem doenças comuns, as onicomicoses apresentam dificuldades terapêuticas. O arsenal terapêutico disponível não é muito vasto, o que, além das altas taxas de resistência aos tratamentos existentes e de recorrência, tornam essas infecções um grande problema de saúde pública. A maioria dos autores enfatiza sua relevância devido ao comprometimento funcional e estético que pode ter um impacto extremamente negativo na qualidade de vida do paciente. (AZAMBUJA, 2014).

O tratamento oral aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para onicomicose inclui a terbinafina e o itraconazol. O fluconazol é usado de maneira “*off-label*”. Devido ao seu menor índice de efeitos colaterais e maiores taxas de cura, a terbinafina é geralmente preferível ao itraconazol. (GUPTA, 2019). A terbinafina é aprovada pelo FDA para tratamento de onicomicoses causadas por dermatófitos sendo administrada na dose de 250 mg (miligramas) por via oral por 6 semanas para unhas das mãos e por 12 semanas para unhas dos pés. (GUPTA, 2017). Estudos farmacocinéticos mostraram que a terbinafina pode ser detectada na placa ungueal em concentrações acima das Concentração Mínima Inibitória (CMI) para dermatófitos e outros fungos 36 semanas após o término dos tratamentos. (WARSHAW, 2005; FINALY, 990; SHATZ, 1995; PERES, 2010). Procurando por uma diminuição dos efeitos colaterais e os riscos de interações medicamentosas regimes de administração alternativos de terbinafina têm sido sugeridos desde a década de 1990. A maioria deles apresenta eficácia superior em comparação com regimes de administração similares de itraconazol e com eficácia semelhante em comparação com os regimes de administração tradicionais de terbinafina. (GUPTA, 2009; LIPNER, 2018). Estes regimes de administração alternativos foram denominados pulsoterapias. Tradicionalmente, o regime de pulsoterapia com terbinafina compreende uma dose de 500 mg/dia (1 comprimido de 250 mg após o almoço e jantar) , durante uma semana por mês, por 2 ou 3 meses para unhas das mãos e durante 3 ou 4 meses para unhas dos pés (KREIJKAMP, 2018).

Cada período (semana) em que estas doses são administradas são chamadas de “pulsos”.

2 OBJETIVOS

Baseados na farmacocinética da terbinafina, é proposto um possível regime alternativo de administração deste medicamento para o tratamento de onicomicoses causadas por dermatófitos em pododáctilos.

O objetivo deste estudo é observar se um intervalo de três meses entre as doses de pulsoterapia de terbinafina pode reduzir o potencial de interações medicamentosas, a incidência de efeitos colaterais, o impacto do custo do tratamento no orçamento doméstico e se este regime de tratamento pode manter a mesma eficácia alcançada nos regimes de tratamento previamente estabelecidos na literatura.

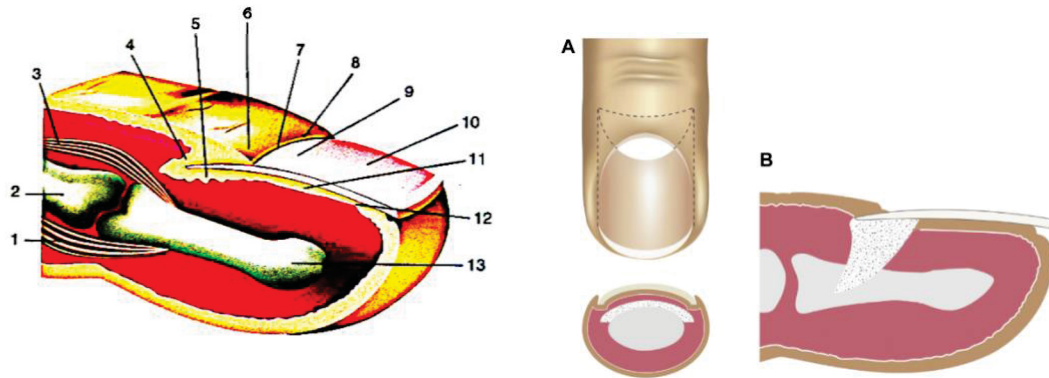
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANATOMIA DO APARELHO UNGUEAL

O aparelho ungueal é parte integrante de uma unidade funcional: a ponta dos dedos. Ele tem uma infinidade de funções, incluindo proteção, mecânica, termorreguladora, cosmética e econômica. As unhas fornecem uma barreira rígida para os dígitos e previnem a hipertrofia que se demonstrou após avulsões nos dedos dos pés. A borda livre da unha é uma ferramenta útil para agarrar pequenos objetos e coçar. A unha contribui para a percepção tátil, proporcionando contrapressão nas polpas digitais. As unhas são uma plataforma para a estética, que fornece ocupação para muitos. Se as unhas crescem por muito tempo, elas podem causar um declínio funcional, como mostrado pela diminuição da força de preensão e velocidade de digitação com maior comprimento da unha. (HANEKE, 2015; BRAHS, 2019).

A unidade ungueal consiste de diferentes estruturas: (FIGURA 1A e B) . A placa ungueal é uma placa córnea semi-endurecida que cobre a face dorsal da ponta do dedo, sendo o produto permanente da matriz ungueal. A placa ungueal é inserida proximalmente em uma invaginação da pele em forma de bolso que se chama dobra ungueal proximal, e lateralmente nas dobras ungueais laterais. Na parte inferior da dobra ungueal proximal, sob a placa ungueal, encontra-se a matriz ungueal, e na parte superior o eponíquio. A matriz repousa sobre a base da falange distal e forma um “crescente” com concavidade inferior e posterior (FIGURA.3.1.A). É importante ter o conhecimento desta unidade anatômica sobretudo para abordagens cirúrgicas da matriz ungueal, pois nos háluces, ambas as extremidades laterais do crescente (também chamadas de “chifres” laterais da matriz) são maiores e se expandem proximalmente sobre as superfícies medial e lateral da falange, atingindo inclusive a porção média da mesma. A matriz proximal forma as camadas mais superficiais da placa ungueal, que é caracterizada por células mais achatadas que são quimicamente e fisicamente altamente resistentes. A matriz média é responsável pela camada média da lâmina ungueal e a matriz distal por suas camadas profundas. (FIGURAS 1 A e B)

FIGURA 1: ANATOMIA DO APARELHO UNGUEAL



NOTA:

- 1- tendão flexor
- 2- falange média
- 3- tendão extensor
- 4- eponíquio
- 5- A,B: matriz ungueal
- 6- dobra ungueal proximal
- 7- cutícula
- 8- dobra ungueal lateral
- 9- lúnula
- 10- placa ungueal
- 11- leito ungueal
- 12- hiponíquio
- 13- falange distal

A. Visão dorsal da posição da matriz ungueal

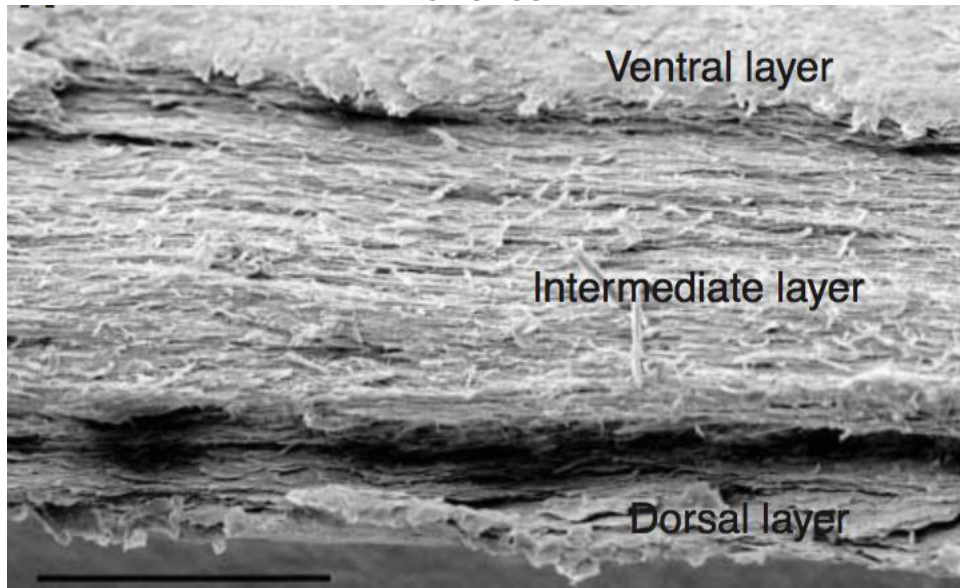
B. Visão lateral da matriz ungueal

FONTES: Adaptado de: BARAN R., RIGOPOULOS D. (2014)
 RICHERT, B., *et al.* (2015)

Assim, danos na matriz proximal produzem alterações na superfície da placa ungueal e danos na matriz, média e distal produzem alterações na transparência da placa ungueal. (HANEKE, 2015). A placa ungueal proximal é selada à prega ungueal proximal através de uma estrutura chamada cutícula. Na porção distal, a placa ungueal termina no sulco ungueal distal e o hiponíquio, que é uma extensão da epiderme volar abaixo da placa ungueal e unindo a placa ungueal ao leito ungueal. A placa ungueal é composta de três camadas de tecido queratinizado, composto sobretudo de alfa queratina que são produzidas pela matriz. A camada dorsal é composta de folhas planas, sobrepostas, semelhantes à ardósia, estas orientadas longitudinalmente, em contraste, a camada intermediária, mais espessa e mais fibrosa, com as fibras orientadas transversalmente, paralelamente à borda livre da unha. Finalmente, a fina camada ventral se assemelha à camada dorsal (FARREN,

2003). Na borda distal da unha, as camadas dorsal e ventral se tornam mais espessas, formando uma borda externa lisa. (FIGURA 3.1.C).

FIGURA 3: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO AS 3 CAMADAS DA PLACA UNGUEAL.



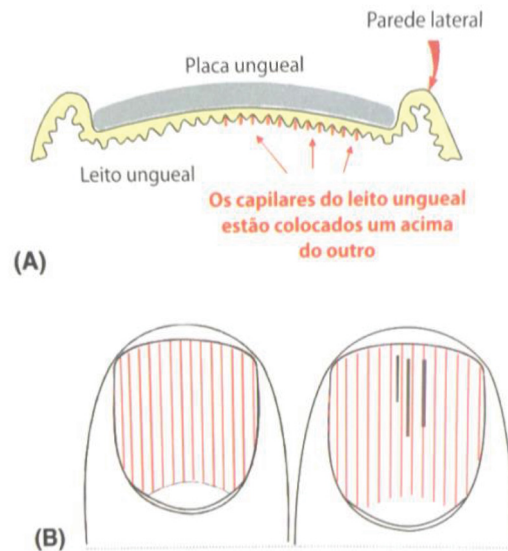
NOTA: Ventral layer= Camada ventral, Intermediate layer= Camada Intermediária, Dorsal layer= Camada Dorsal.

Fonte: Adaptado de FARREN, 2003.

O leito ungueal estende-se desde a lúnula até o hiponíquio. Ele está firmemente aderido à placa ungueal. Incolor e transparente, apresenta uma rica vascularização composta de vilosidades papilares dispostas paralelamente praticamente por todo o seu comprimento. (FIGURA 4 A-B). É por causa deste arranjo vascular que se enxerga o leito ungueal como uma área rósea sob a placa ungueal. (BARAN, 2015).

O leito ungueal contém estruturas arteriovenosas especializadas na manutenção da temperatura das extremidades chamadas *glomus*.

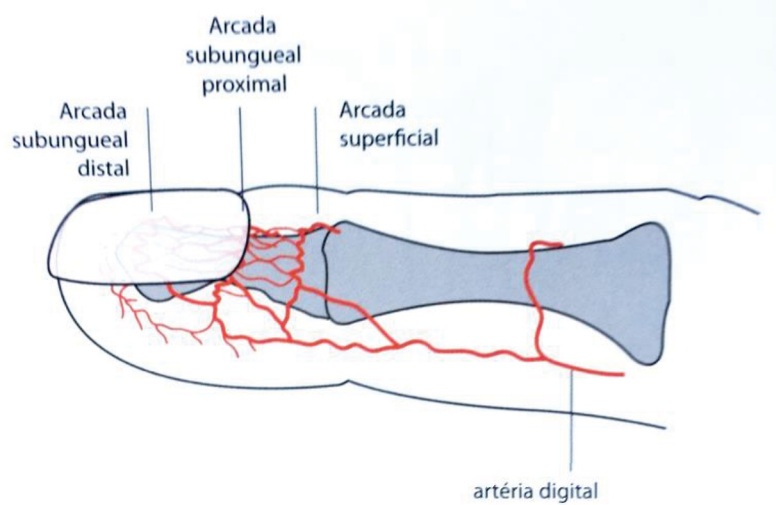
FIGURA 4: VISÃO TRANSVERSAL E DORSAL DO APARELHO UNGUEAL



FONTE: Adaptado de HANEKE, et al.(2012).

A vascularização do aparelho ungueal é feita por 2 artérias digitais, que se posicionam ao longo dos dedos, fornecendo ramos para os arcos proximal e distal. (FIGURA 5).

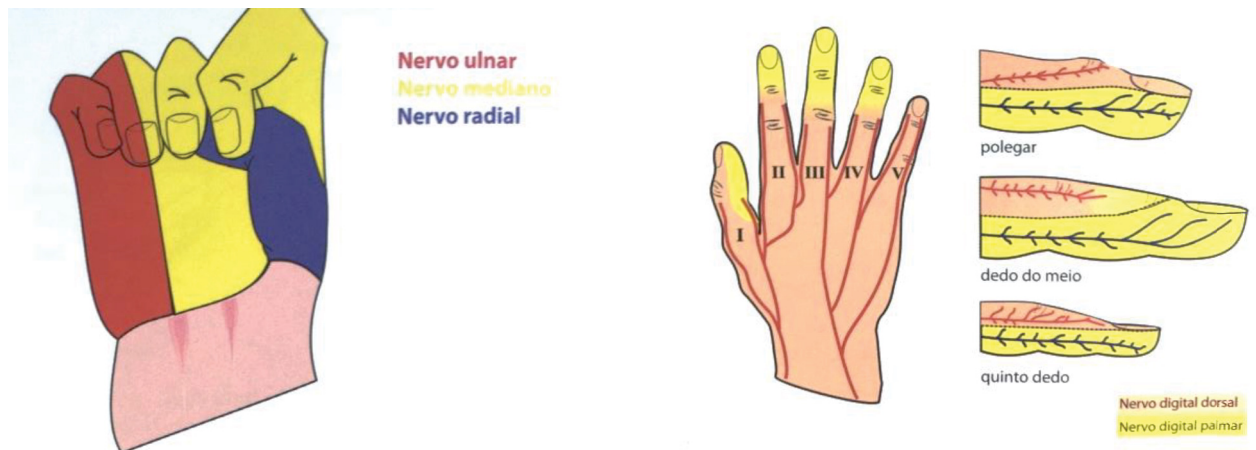
FIGURA 5: VASCULARIZAÇÃO DO APARELHO UNGUEAL



FONTE: Adaptado de HANEKE,(2012).

A inervação do aparelho ungueal é feita por ramos oblíquos dos nervos palmares para o 2º, 3º e 4º dedos e por ramos dos nervos dorsais colaterais para o 1º e 5º dedos. (FIGURA 6).

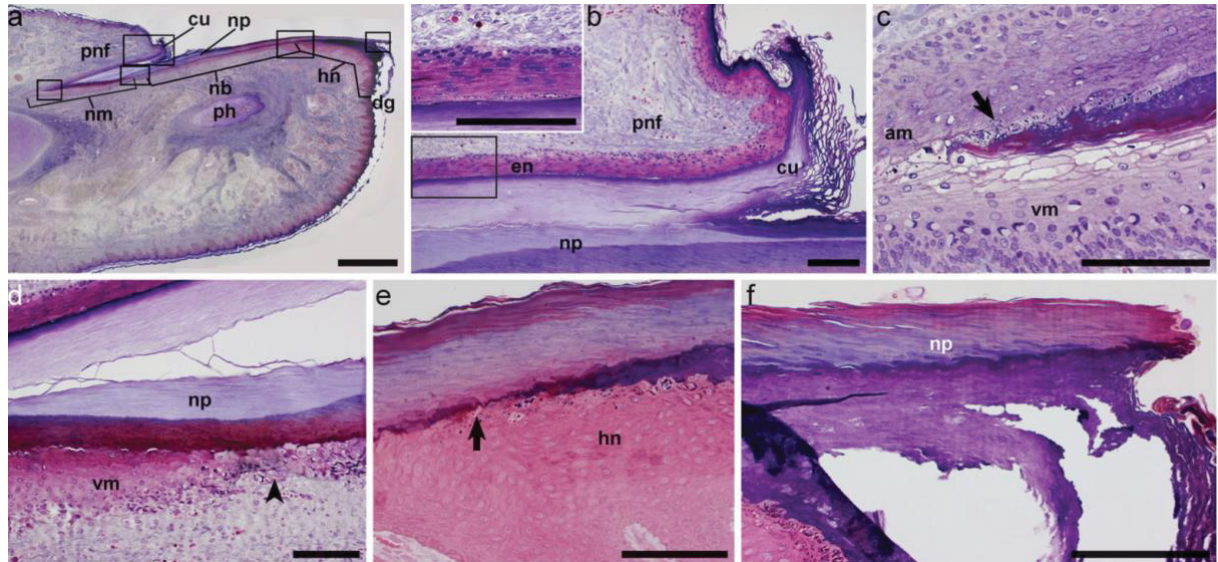
FIGURA 6: INERVAÇÃO DO APARELHO UNGUEAL



FONTE: ADAPTADO DE HANEKE, 2012. P.2.

Histologicamente é possível reconhecer estas estruturas. (FIGURA 7). A matriz e o leito ungueais, que não apresentam camada granulosa ao contrário do eponíquio e do hiponíquio, que apresentam esta camada. (FLECKMANN *et al*, 2013). No epitélio da matriz existem melanócitos que normalmente são inativos em indivíduos caucasianos, mas podem ser ativados por determinados fatores como atrito repetido, agentes citotóxicos e fotoquimioterápicos. Em indivíduos melanodérmicos, a ativação destes melanócitos é comum na idade adulta com consequente formação de estrias longitudinais acastanhadas chamadas melanoníquias raciais (BARAN, 2015).

FIGURA 7: MICROSCOPIA DE LUZ DA UNIDADE UNGUEAL.



Nota: a) secção sagital da parte distal de um dedo humano recém-nascido. (b-f) Maior ampliação das áreas enquadradas em (a). (a) A placa ungueal (np) cobre a superfície dorsal do dígito distal e se estende sobre sua borda livre. A placa ungueal invagina proximalmente na dobra ungueal proximal (pnf). A região da matriz ungueal (nm), leito ungueal (nb) e hiponíquio (hn) são marcados por colchetes. A cutícula (cu) (a e b), e o eponíquio (en), mostra uma camada granular proeminente, mas sem papilas (b, quadro menor). Na extremidade livre e romba da lâmina ungueal (a,f), as camadas cornificadas do hiponíquio (hn) estão ligadas à superfície inferior da placa ungueal. A matriz da unha (c, d,) é representada por um epitélio espessado na base da placa ungueal, começando no ponto em que o eponíquio com sua camada granular termina (c, seta) estendendo-se distalmente ao leito ungueal, que é marcado pela redução camadas de células (d, ponta de seta). O hiponíquio começa onde a unha se destaca. da unha, visível pelo aparecimento de uma camada granular (e, seta). (vm= matriz ventral, am (matriz apical ou proximal)

Fonte: Adaptado de FLECKMANN *et al*, 2013

O aparato ungueal é uma estrutura dinâmica com atividade mitótica ativa durante a vida. Em seu estado normal a placa ungueal cresce longitudinalmente da matriz até a sua borda livre. As unhas das mãos crescem em média 3 mm/mês e a dos pés, em torno de 1 mm/mês. (GAYER, 2004). Várias alterações podem ser observadas nas unhas com o passar dos anos em parte, devido à circulação prejudicada, às alterações no tecido conjuntivo e elástico, às doenças dermatológicas ou sistêmicas concomitantes e aos tratamentos relacionados. O crescimento linear da unha diminui com a idade e a placa ungueal pode apresentar mais sulcos longitudinais ou até mesmo rachaduras. As unhas dos pés são geralmente mais espessas e duras, enquanto que nas mãos, as unhas são mais frágeis. Alterações no contorno incluem um aumento na convexidade transversal e uma diminuição na curvatura longitudinal.

A placa ungueal pode mudar de cor para amarelo, verde, cinza ou opaco. (MADDY, 2018)

3.2 FUNGOS CAUSADORES DE ONICOMICOSSES

As doenças infecciosas estão sujeitas à rápida evolução e emergência, dada a rapidez de seus ciclos de vida e os grandes tamanhos populacionais de micróbios causadores de doenças. Entre os micróbios patogênicos, os patógenos eucarióticos (fungos, parasitas) estão aumentando em incidência, e a resistência a medicamentos é preocupante, pois há menos medicamentos ou vacinas disponíveis em comparação com bactérias e vírus. (HEITMAN, 2011).

Os dermatófitos são fungos que têm afinidade pelos tecidos queratinizados do homem e dos animais. Dependendo dos reservatórios naturais e hospedeiros preferenciais, eles podem ser divididos em 3 grupos: antropofílicos, (têm preferência pela queratina humana), zoofílicos (têm preferência pela queratina animal, porém parasitam também o homem) e geofílicos (vivem no solo e ocasionalmente parasitam o homem e os animais). Estudos relatam que os seres humanos foram os hospedeiros mais recentemente adaptados à sobrevivência dos fungos. Sendo assim os fungos geofílicos são considerados ancestrais dos fungos zoofílicos e antropofílicos. (GRAESER, 2018). Um fungo pode ser zoofílico ou antropofílico, mas não ao mesmo tempo. Atualmente, os dermatófitos são divididos em 3 grupos, de acordo com o gênero: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Existem descritas 15 espécies de *Trichophyton*, 3 espécies de *Microsporum* (*M. canis*, *M. audouinii* e *M. ferrugineum*,) e apenas uma espécie de *Epidermophyton*, o *Epidermophyton floccosum*. (MONOD, 2017). Os dermatófitos predominantemente zoofílicos, quando infectam o homem podem desencadear uma reação imunogênica e conseqüentemente inflamatória mais intensa por ter uma diferente capacidade de adaptação ao seus tecidos. (SCHER, 2013).

Estes fungos podem ser encontrados em todos os continentes. A distribuição geográfica deste agentes patogênicos varia com as condições climáticas e ambientais, assim como a população dos hospedeiros. (SANTOS, 1995). O mesmo fungo, por exemplo o *Trichophyton rubrum*, pode apresentar diferenças genéticas dependendo da localização geográfica. As infecções causadas por *Trichophyton rubrum* geralmente apresentam as mesmas características genéticas no mesmo continente. Entretanto, cepas semelhantes de *Trichophyton rubrum* que antes já

havia sido detectadas em populações européias, já foram isoladas nos EUA. (GUPTA, 2014). Mutações genéticas do *Trichophyton rubrum* já foram relatadas após tratamento com terbinafina e laser, o que pode explicar, pelo menos em parte, casos de resistência ao tratamento (BUENO, 2010; GUPTA, 2015).

Fungos filamentosos não dermatófitos pertencem a um grupo de fungos que não têm afinidade pela queratina e invadem o aparelho ungueal humano mais raramente (em torno de 3% das onicomicoses). As espécies mais comumente isoladas são: *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp*, *Acremonium spp*, *Fusarium spp*, *Alternaria alternate*, *Neoscytalidium spp* (LIPNER, 2018). A relevância deste tipo de infecção está na sua gravidade quando ocorre em indivíduos imunossuprimidos, especialmente após transplante de medula óssea ou após quimioterapia. A infecção da pele ou das unhas nestes indivíduos, sobretudo por *Fusarium sp*, pode levar ao grave quadro de fusariose, geralmente fatal (NARAYANAN e NATH, 2016).

As leveduras, principalmente a *Candida albicans* também podem causar onicomicose. São frequentemente infecções secundárias à presença de dermatófitos, ou primárias em pacientes com insuficiência arterial e ou venosa, idosos, diabéticos, portadores de hiperidrose, indivíduos expostos à umidade excessiva, ou ao trauma, e imunossuprimidos. (DI CHIACHIO, 2011).

A reprodução dos dermatófitos pode ser assexuada, por brotamento ou multiplicação, gerando esporos, ou sexuada, sendo esta última uma rica fonte de variação genética. (GRÄESER, 2018).

A reprodução sexuada, além da diversidade genética, pode promover e transmitir resistência a drogas e desempenha funções na patogênese e nos ciclos de virulência, incluindo a produção de propágulos infecciosos. (HEITMAN, 2006, 2010).

Basicamente, dois modos diferentes de reprodução sexual são observados em fungos, a saber, heterotallismo, onde dois tipos compatíveis de acasalamento de micélios diferentes são necessários para se submeter ao acasalamento e homotallismo, nos quais o organismo é auto fértil, os tipos compatíveis estão no mesmo micélio. A região genômica que governa o processo de reprodução sexual e determinação do sexo é chamada de *locus* do tipo de acasalamento. Em ascomicetos filamentosos incluindo dermatófitos, o *locus* abriga dois genes diferentes de fator de transcrição em dois tipos diferentes de acasalamento. Nas espécies geofílicas geralmente a reprodução sexual é observada, por encontrarem mais substratos disponíveis e por não haver um sistema imune vigilante que possa atrapalhar a

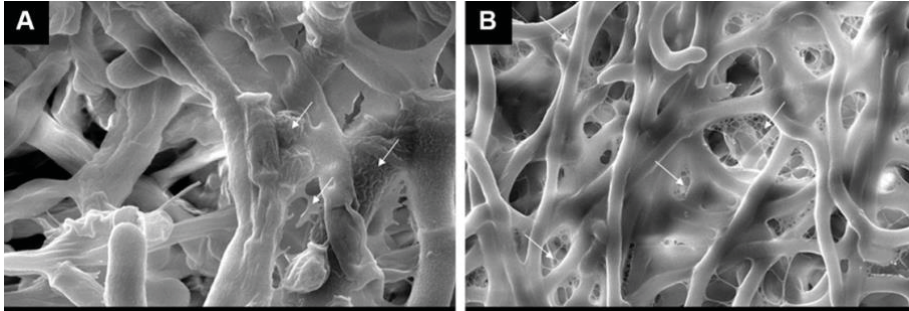
reprodução sexual. Enquanto o acasalamento é comum entre os geofílicos, apenas algumas espécies zoofílicas têm a capacidade de se reproduzir sexualmente e o acasalamento não é observado entre espécies antropofílicas. Embora os fungos zoófilos e os antropofílicos, não residentes no solo, não possuam as condições necessárias para o acasalamento, eles podem ter evoluído para se reproduzir primariamente levando a estruturas populacionais altamente clonais (HEITMAN, 2011; METIN, 2017).

3.3 O PAPEL DOS BIOFILMES

Bactérias e fungos, de uma maneira geral, incluindo os dermatófitos, são tradicionalmente descritos no meio ambiente em estado livre, suspenso e/ou flutuante, agindo individualmente. Este estado é denominado planctônico. Recentes estudos revelaram que os fungos, assim como as bactérias, podem causar infecções atuando em seu estado planctônico ou formar verdadeiras comunidades multicelulares cujas superfícies são aderidas entre si por matriz extracelular. Estas comunidades multicelulares são chamadas de biofilmes, as quais oferecem algumas vantagens aos agentes que dela fazem parte. (REYNOLDS, 2001). Os benefícios incluem: maior resistência a agentes antimicrobianos, e antifúngicos, proteção contra o sistema imunológico do hospedeiro, aumento da virulência, comunicação, cooperação metabólica e expressão gênica diferencial baseada na comunidade. Biofilmes podem ser formados já na sua instalação nos tecidos. (LIPNER, 2019; MARTINEZ-ROSSI, 2017). (FIGURA 8). A concentração e dispersão destes agentes patogênicos dentro do biofilme também pode funcionar como um reservatório para permitir a propagação contínua no hospedeiro. Foi demonstrado que as células que se desprendem de um biofilme maduro têm maior citotoxicidade que as células planctônicas. (GUPTA e FOLEY, 2019). Clinicamente, biofilmes fúngicos de unhas afetadas com onicomicose correspondem a lesões em forma de faixas de larguras variáveis e pontas irregulares ou agudas, brancas ou amareladas dispostas longitudinalmente na placa ungueal e são denominadas dermatofitomas. (FIGURA 9). Os dermatofitomas são mais resistentes ao tratamento, sendo necessárias doses mais altas de antifúngicos associadas, na grande maioria dos casos a técnicas de tratamento mecânico que visam diminuir a espessura da placa ungueal. (GUPTA *et al.*, 2016). Agentes farmacológicos com propriedades anti-biofilme estão sendo estudadas como extrato

de própolis e xampus para o tratamento de dermatite seborréica contendo piroctona-olamina. (DOS SANTOS e DIAS-SOUZA,2017).

FIGURA 8: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO BIOFILMES.FÚNGICOS.



NOTA: As setas brancas denotam cobertura da matriz extracelular e conexão das hifas. A, *Trichophyton rubrum*. B, *Trichophyton mentagrophytes*.

Fonte: Adaptado de LIPNER (2019).

FIGURA 9: DERMATOFITOMA



FONTE: a autora. (2013)

3.4 ONICOMICOSSES: EPIDEMIOLOGIA

As onicomicoses são as infecções mais comuns das unhas e representam 50% de todas as doenças que acometem este órgão (GUPTA, 2018). Os estudos epidemiológicos apresentam resultados divergentes devido à variação de fatores populacionais ou relacionados ao hospedeiro. Entre os fatores ambientais podemos incluir: desenvolvimento socioeconômico, localização geográfica, industrialização e variações climáticas. Como fatores relacionados ao hospedeiro existe fatores como: idade, sexo, estilo de vida, cor, profissão, e a coexistência ou não de doenças crônicas. (RIBEIRO, 2015). As onicomicoses podem ser contraídas através do contato

direto com áreas contaminadas (de outro indivíduo ou da própria pessoa), ou através de fômites. Estes podem ser meias, calçados, uso de áreas comuns sem o uso de calçados como pisos de banheiros e vestiários, e através do uso de cosméticos como bases para unhas, esmaltes e óleos secantes (KLAFKE *et al*, 2018). Os fatores de risco, quando avaliados isoladamente nem sempre traduzem o absoluto aumento na predisposição a este tipo de infecção. Purim, Bordignon e Querez-Telles (2005), compararam a incidência de *Tinea pedis* (micose da pele dos pés) e onicomicoses entre atletas profissionais (futebolistas) e não atletas e observaram que, apesar de sofrerem traumas repetitivos nos pés, a incidência de *Tinea pedis* e onicomicoses entre os atletas foi menor que na população de não atletas. Os autores concluíram que trocas mais frequentes de meias e calçados associados ao acesso frequente a profissionais da saúde podem explicar a menor incidência de *Tinea pedis* e onicomicoses nos atletas envolvidos no estudo. Nos dias atuais devemos levar em consideração o alto índice de migração populacional em todo o mundo e seus fatores desencadeantes. A prevalência de doenças tropicais tem aumentado assim como a apresentação das mesmas em virtude das variações ambientais e de seus hospedeiros. (NENOFF, 2015). Estima-se que a média de prevalência das onicomicoses seja de 4% nos Estados Unidos da América e na Europa, mas este número pode chegar a mais de 10% em populações como diabéticos, idosos e imunossuprimidos, onde há maior susceptibilidade a infecções pela presença de deformidades ungueais prévias, hiperqueratinização, alterações da circulação periférica e comprometimento do sistema imunológico (GUPTA, 2015). Por não ser uma doença de notificação compulsória, os estudos epidemiológicos sobre onicomicose se restringem a centros de saúde pública ou a clínicas privadas (VEASEY, 2017). Em países ocidentais, 80 a 90% das onicomicoses são causadas por dermatófitos, 5 a 17% por leveduras e 1 a 3% por fungos não dermatófitos. Nos países europeus, os dermatófitos são responsáveis por 40 a 68% dos casos, sendo 21 a 55% dos casos devidos a leveduras. Nos países da Ásia e do Oriente Médio, os dermatófitos são causadores em 40 a 68% dos casos, 43 a 46% devido a leveduras e 8 a 11% devido a infecções relacionadas a fungos filamentosos não dermatófitos. Na África, as onicomicoses são predominantemente causadas por leveduras. (SEGAL, 2015).

A alta prevalência de onicomicoses na América do Norte deve-se em grande parte à imigração de dermatófitos de outras áreas do mundo, como a África

Ocidental e o Sudeste Asiático. (GUPTA, 2018). Estima-se que a prevalência global de onicomicose seja de cerca de 5,5%.

3.5 ONICOMICOSSES: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

O comprometimento dos pododáctilos é mais comum em homens, e nos quirodáctilos, é mais comum em mulheres, e nestas o acometimento por *Candida spp* é mais comum. (MONOD, 2019).

A apresentação clínica da onicomicose depende de fatores como a maneira de penetração do fungo no aparelho ungueal, fatores ambientais (como umidade, calor, altitude), e fatores relacionados com o hospedeiro como presença de doenças concomitantes (como psoríase ungueal, diabetes, imunossupressão, etc.), uso de medicamentos, ou presença de onicodistrofias ungueais ocasionadas por trauma ou por variação anatômica. (FLINT, 2014). Os fungos causadores de onicomicoses podem ser produtores de pigmento, o que pode resultar em manchas na placa ungueal, fenômeno este chamado de cromoníquia. As manchas podem ser amareladas e/ou laranjadas, sendo chamadas de xantoníquia, como nas infecções por *Trichopyton mentagrophytes*, ou manchas acastanhadas, como ocorre nas infecções por *Scopularopsis brevicaulis*, fenômeno chamado melanoníquia fúngica. Bactérias podem atingir o aparelho ungueal em concomitância a infecção fúngica, como por exemplo *Pseudomonas sp*, estas produzem um pigmento esverdeado, que pode se somar à coloração opaca decorrente da infecção primária por fungos.






Baran e Hay (2014), classificam as onicomicoses clinicamente, de acordo com a região do aparelho ungueal afetado e de como os fungos atingem o aparelho ungueal (rota de infecção) em:

- Onicomicose subungueal distolateral (OSDL):

Nesta forma clínica os fungos atingem a placa ungueal a partir de uma infecção na pele pela borda livre da unha. São as formas clínicas mais comuns. Em 90% dos casos são causadas por *Trichophyton rubrum*.

Pode associar-se com 5 sinais clínicos maiores, cuja associação pode variar de indivíduo para indivíduo. (FIGURA 10).

FIGURA 10: ONICOMICOSE SUBUNGUEAL DISTO-LATERAL

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS
ONICOMICOSE SUBUNGUEAL DISTO LATERAL(OSDL)	HIPERCERATOSE SUBUNGUEAL 
	ONICÓLISE 
	PARONÍQUIA 
	CROMONÍQUIA 
	DERMATOFITOMA 

Fonte: Adaptado de Baran e Hay (2014).

As variantes com hiperqueratose e com dermatofitomas costumam ser mais resistentes ao tratamento.




- Onicomicose Subungueal Proximal (OSP)

Nesta forma clínica o acometimento da placa ungueal é feito a partir da prega ungueal proximal. Pode associar-se com a inflamação dos tecidos periungueais (paroníquia) ou não. A OSP clássica, apresenta-se como placas esbranquiçadas na região subungueal próximas à prega ungueal proximal. (FIGURA 11). Pode estar ou não associada a paroníquia (inflamação dos tecidos periungueais) e acometer um ou múltiplos dedos.

A OSP transversa, apresenta-se como estrias brancas subungueais transversas, separadas por faixas de unha clínica e histologicamente sadias no mesmo dedo.

A OSP aguda pode se apresentar da mesma maneira das 2 formas anteriores, porém, de uma maneira aguda acometendo múltiplos dedos simultaneamente. Esta forma é frequentemente vista em pacientes HIV-positivos, e seu surgimento pode indicar baixa contagem de células CD4. Existem ainda a OSP por *Candida spp*, identificada na Candidíase Granulomatosa Crônica e a OSP associada a Onicomicose Superficial (OS). Esta é vista em pacientes com AIDS. A onicomicose espalha-se sob e sobre a placa ungueal e atinge vários dígitos.

FIGURA 11: ONICOMICOSE SUBUNGUEAL PROXIMAL

CLASSIFICAÇÃO	SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS	
ONICOMICOSE SUBUNGUEAL PROXIMAL(OSP)		<p data-bbox="863 371 1206 439">LEUCONÍQUIA ÚNICA (MONO OU POLIDÁCTILA)</p> 
	SEM PARONÍQUIA	<p data-bbox="820 645 1249 712">LEUCONÍQUIA ESTRIADA TRANSVERSAL (MONO OU POLIDÁCTILA)</p> 
		<p data-bbox="820 929 1249 996">LEUCONÍQUIA ESTRIADA LONGITUDINAL (MONO OU POLIDÁCTILA)</p> 
	COM PARONÍQUIA (MONO OU POLIDÁCTILA)	

Fonte: Adaptado de Baran e Hay (2014).

- Onicomicose Superficial (OS): Os fungos atingem a placa ungueal pela camada superficial da placa ungueal ou através de uma extensão de infecção na região da cutícula. Na sua forma clássica é restrita à porção dorsal da placa ungueal. (FIGURA 12). Existem formas de disposição transversa, as quais se apresentam em faixas transversas em múltiplos dedos, formas que atingem preferencialmente a região logo abaixo da cutícula, formas que acometem múltiplos dedos simultaneamente (aguda), ou ainda podem estar associadas às formas descritas anteriormente.



FIGURA 12: ONICOMICOSE SUPERFICIAL

CLASSIFICAÇÃO	SINAIS CLÍNICOS ASSOCIADOS	EXEMPLO
ONICOMICOSE SUPERFICIAL (OS)	LEUCONÍQUIA LOCALIZADA (MONO OU POLIDÁCTILA)	
	MELANONÍQUIA SUPERFICIAL	
	LEUCONÍQUIA SUPERFICIAL PROXIMAL MONO OU POLIDÁCTILA	
	LEUCONÍQUIA ESTRIADA SUPERFICIAL TRANSVERSAL MONO OU POLIDÁCTILA	
	COM INVASÃO PROFUNDA	

Fonte: Adaptado de Baran e Hay (2014).

- Onicomicose *endonyx*: É rara, causada pelo *Trichophyton soudanense*. A onicomicose está restrita à placa ungueal, sendo infectada pela borda livre da unha, porém sem comprometimento das porções dorsal e ventral da placa ungueal (FIGURA 13).

FIGURA 13: Onicomicose *endonyx*

CLASSIFICAÇÃO	SINAIS CLÍNICOS RELACIONADOS
ENDONYX	<p>COM A FORMA DA PLACA UNGUEAL PRESERVADA</p> 
	<p>COM A FORMA DA PLACA UNGUEAL ALTERADA</p> 

Fonte: Adaptado de Baran e Hay (2014).

- Onicomicose Distrófica Total (ODT): Raramente ocorre na sua forma primária, na Candidíase Granulomatosa Crônica. Nesta doença, há uma incapacidade do sistema imunológico em reconhecer *Candida spp* como um agente patológico, ocorrendo infecção fúngica generalizada. Na maioria das vezes, a ODT é secundária às outras formas clínicas descritas anteriormente, pela falta de resposta adequada ou pela ausência de tratamento. A placa ungueal torna-se espessa, com sua forma completamente alterada e com a presença de hiperqueratose subungueal. (FIGURA 14). A forma distrófica total costuma ser mais resistente ao tratamento.

FIGURA 14: ONICODISTROFIA DISTRÓFICA TOTAL

CLASSIFICAÇÃO	SUBTIPOS	
ONICOMICO SE DISTRÓFICA TOTAL	PRIMÁRIA	CANDIDÍASE GRANULOMATOSA CRÔNICA 
	SECUNDÁRIA	FORMAS CLÍNICAS ANTERIORES SEM TRATAMENTO OU SEM RESPOSTA AO TRATAMENTO 

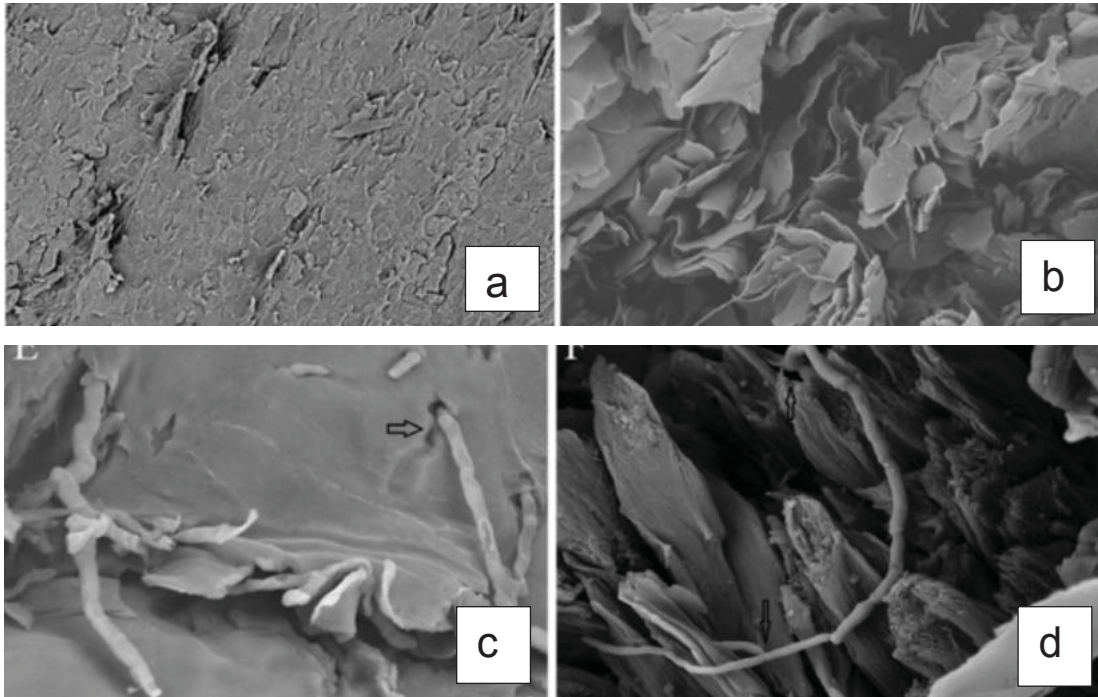
Fonte: Adaptado de Baran e Hay (2014).

3.6 ONICOMICOSSES: FISIOPATOGENIA

Os dermatófitos são transmitidos pelo contato direto entre hospedeiros e através de objetos e superfícies contaminadas. As formas mais graves vistas no passado hoje são menos frequentes pela mudança das condições de higiene e pelo acesso mais fácil ao tratamento. Entretanto, as mudanças ocorridas nos hospedeiros devidas a fatores ambientais e fatores relacionados diretamente aos hospedeiros (estilo de vida, alimentação, longevidade, uso de medicamentos, etc.) levaram a mudanças na biota fúngica e a diferentes rotas de infecção (GRÄSER, 2018). Estudos de sequenciamento genético revelaram genes fúngicos responsáveis pela produção de enzimas hidrolíticas, em particular as proteases, as quais são muito semelhantes entre as espécies de dermatófitos. As proteases promovem a degradação de proteínas, em aminoácidos e peptídeos que podem ser utilizados via transportadores pelos dermatófitos como meio de subsistência. Estudos do genoma de dermatófitos revelaram a localização de genes envolvidos na produção de proteases e domínios proteicos capazes de inibir a ação de macrófagos e a liberação de interleucinas pelo sistema imune. (MARTINEZ-ROSSI, 2017). O estudo do genoma fúngico permitiu também identificar uma expansão de genes envolvidos em metabolismo secundário. Alguns metabólitos originados em metabolismo secundário exercem função imunossupressora e outros exercem um efeito antimicrobiano em algumas espécies. Nos dermatófitos esta expansão de genes pode influenciar o sistema de defesa do dermatófito contra o hospedeiro e contra outros eventuais patógenos presentes no local da infecção. (ACHTERMAN, 2013). O primeiro estágio da infecção ungueal se dá pelo contato da placa ungueal e/ou tecidos adjacentes com estruturas infecciosas fúngicas chamadas artroconídios (forma infectante resultante da reprodução assexuada dos fungos). A pele humana tem um pH ácido (4-5), devido à presença da combinação de moléculas derivadas de glândulas, células epidérmicas ou mesmo da biota residente, sendo este um mecanismo de defesa contra o crescimento de microrganismos. A adesão de fungos neste ambiente hostil ocorre graças a glicoproteínas contendo mananas na parede celular dos fungos. Uma vez instalados, os fungos iniciam a degradação da queratina através de enzimas proteolíticas, e utilizam os aminoácidos resultantes como meio de subsistência. (BOLOGNIA, 2003; GRÄSER, 2018). As mananas da parede celular fúngica ainda têm função imuno-

inibitória. A invasão dos dermatófitos está sujeita a fatores relacionados ao hospedeiro, como a presença adequada ou não de inibidores de protease e possivelmente hormônios (presentes na secreção das glândulas sebáceas, por exemplo). A susceptibilidade pode ser herdada geneticamente. Estudos revelaram a associação do gene HLA-D38 em portadores de onicomicoses.(GUPTA, 2015). Os dermatófitos invadem o hospedeiro pelas regiões cutâneas de temperaturas mais frias comparadas a temperaturas corporais normais, onde a presença de fatores séricos como o sistema imunológico, as beta-globulinas, ferritina e outros metais quelantes podem impedir o seu crescimento. Os dermatófitos podem atingir o aparato ungueal mais frequentemente por continuidade de uma infecção preexistente da pele adjacente, levando à forma clínica mais comum, a onicomicose subungueal distolateral. Desta forma atingem o leito ungueal provocando inflamação com consequente hiperqueratose subungueal. (BARAN, 2014). Os queratinócitos da placa ungueal perdem a adesão entre si e tornam-se desorganizados com a presença de hifas, esporos, conídios entre os mesmos. (FIGURA 15). Bactérias também podem ser encontradas colonizando oportunisticamente o ambiente infeccioso fúngico. (YUE, 2015). Ainda pode haver o acometimento da placa ungueal a partir de uma infecção preexistente na prega ungueal proximal, o que frequentemente dá origem às formas clínicas de onicomicose subungueal proximal. A onicomicose superficial é adquirida através do contato do fungo diretamente com a placa ou por infecção preexistente na cutícula. As espécies de *Candida spp*, são geralmente secundárias a infecções fúngicas por dermatófitos ou a áreas com dermatite de contato nos tecidos peri-ungueais devido à exposição frequente à água e produtos químicos (BOLOGNIA, 2012). Os idosos, diabéticos e imunossuprimidos são mais susceptíveis a contrair onicomicoses. Isso se deve, em parte, à circulação prejudicada, às alterações no tecido conjuntivo e elástico, às doenças dermatológicas ou sistêmicas concomitantes e aos tratamentos relacionados. Nestes indivíduos, a velocidade de crescimento da lâmina diminui, tornando o ambiente mais favorável para a completa instalação do fungo no aparato ungueal. (GEYER, 2004). Além disso, a infecção da pele dos pés por fungos (*Tinea pedis*) é frequentemente subestimada por idosos e/ou diabéticos, por frequentemente pensarem em se tratar apenas de uma pele xerótica (seca), condição comum nestas populações. (MADDY, 2018).

FIGURA 15 a-d: MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA MOSTRANDO HIFAS NA PLACA UNGUEAL



Nota: a) superfície ventral de placa ungueal normal.(400x) b) superfície ventral de placa ungueal Infectada com *T. rubrum* (500x, notar queratinócitos desorganizadas), c) amplificação da foto anterior mostrando bactéria na seta negra,(3000x) d) amplificação de outra placa ungueal infectada com *T. rubrum* (2000 x, notar os queratinócitos desorganizados).

FONTE: Adaptado de YUE (2015).

3.7 ONICOMICOSSES: DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das onicomicoses requer exames laboratoriais. Existe uma tendência por parte dos médicos em fazer o diagnóstico clínico, na intenção de poupar tempo no diagnóstico e conseguir resultados a curto prazo. Porém, esta atitude, pode levar a um diagnóstico errado, uma vez que existem doenças que apresentam quadro clínico semelhante ao da onicomicose (psoríase ungueal, por exemplo), levando o paciente a correr riscos de efeitos colaterais e interações medicamentosas desnecessários, além do investimento financeiro desperdiçado. (GUPTA, 2018).

Entre os métodos diagnósticos estão:

3.7.1 Exame micológico direto

É feito utilizando material colhido das unhas afetadas através da raspagem do local afetado. É importante alertar para que os pacientes não estejam em

tratamento com qualquer antifúngico tópico ou sistêmico por pelo menos 3 semanas antes da realização deste exame. Pode ser realizado facilmente nas formas clínicas subungueal disto-lateral e superficial. Um escarificador é utilizado para coletar fragmentos de tecido da placa ungueal e da região subungueal, na região limite entre a unha comprometida e a região aparentemente normal. Este material é colocado sobre uma lâmina de vidro à qual se adiciona Hidróxido de Potássio (KOH) 20 a 40%, sendo então coberto por lamínula. Este material é levado ao microscópio onde podem ser observadas hifas, pseudo-hifas ou esporos. (GUPTA, 2018, ASCHTERMAN, 2013, de CHAUVIN, 2018).

3.7.2 Cultura

É um exame feito a partir do mesmo material colhido da amostra para micológico direto. Os principais meios de cultura utilizados para fungos são o ágar-Sabouraud dextrose a 20% (peptona de soja, dextrose, ágar bacteriológico) e o Mycosel® (peptona de soja, glicose, ágar bacteriológico, cloranfenicol, cicloheximida e água destilada em pH 6,9). (GUPTA, 2017). Para que a infecção da unha seja considerada causada por um fungo filamentosos não dermatófito, há necessidade de que o agente seja isolado em cultura no mínimo em duas amostras diferentes e em ao menos uma das amostras o exame micológico direto deve mostrar a presença de hifas. (SUMMERBELL et al, 2005). Este exame pode apresentar 35% de falso-negatividade. Este alto índice pode ser devido ao uso prévio de antifúngicos ou pelo uso de antissépticos antes do exame. (GUPTA, 2018). Caso a cultura seja positiva, 2 exames podem ser feitos depois de concluída esta etapa:

3.7.2.A. MACROCULTURA:

Permite a diferenciação entre fungos filamentosos e leveduriformes. São analisados aspectos visuais dos tubos de ensaio que contém o material a ser analisado, como tamanho, forma, cor do verso e do reverso das colônias, difusão do pigmento, coloração, textura, superfície, aspecto, consistência e a velocidade de crescimento (ARENAS, 2014).

3.7.2.B. MICROCULTURA

Método descrito por Zaitz (2010), no qual características do micélio (filamentoso ou levedura, órgãos de frutificação dos micélios reprodutivos, espessura, bifurcações, septos, coloração), presença de conídios e anexos podem ser observadas.(ARENAS, 2014).

3.7.3 Histologia

O estudo anátomopatológico da borda livre da unha possui alta sensibilidade. Fragmentos cortados da unha suspeita são mais usualmente corados com o ácido periódico de Schiff, (PAS), onde hifas e esporos são facilmente identificados, nesta coloração, em vermelho vivo. (FILLUS NETO, 2009; WERNER, 2013). Trevisan (2016), em sua dissertação de mestrado observou diversas vantagens no estudo anátomopatológico de bordas livres de unhas com onicomicose. A presença de bactérias é menos frequente na onicomicose. Também, através do “clipping” na distrofia (alteração da forma original) ungueal de casos de psoríase, é possível verificar a presença de contaminação por fungos (ou onicotização da psoríase ungueal), o que pode ser fator de piora do quadro clínico (TREVISAN, 2016, WERNER, 2015).

3.7.4 Biologia molecular

Técnicas de reação de polimerase em cadeia (PCR) podem ser usadas para rapidamente (5 horas a 1 dia) identificar com precisão o organismo causal, esta é realizada utilizando-se primers específicos relacionados a dermatófitos. Além do diagnóstico, estudos moleculares também podem ser usados para avaliar os resultados do tratamento.

Variações desta técnica têm sido usadas no auxílio da identificação e diferenciação de isolados que não são facilmente identificáveis por meio das técnicas laboratoriais e moleculares convencionais (GRÄSER, 1998, . GUPTA, 2018). A Multiplex PCR (mPCR) é uma variação da PCR convencional utilizada no diagnóstico de microrganismos, que se baseia no uso de dois ou mais pares de *primers* na mesma reação, permitindo a amplificação simultânea de mais de uma sequência de DNA-alvo presente na amostra analisada, de maneira específica, barateando e deixando a análise mais ampla e com economia de tempo.(LEAL, 2018).

Outra alternativa à PCR convencional, a PCR em tempo real (RT-PCR) pode ser usada para identificar organismos causais, bem como fornecer informações de viabilidade fúngica. O sequenciamento de DNA pode ser uma técnica suplementar usada em combinação com PCR para identificação de agente causal. (GUPTA, 2018).

3.8 ONICOMICOSSES: TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

Apesar de existir um arsenal terapêutico viável, o tratamento de onicomicoses ainda permanece um desafio, pois as taxas de cura ainda estão longe do ideal com todos os medicamentos disponíveis. O espectro de atividade destas drogas é variável levando a taxas de falha de tratamento de 25 a 40% dos pacientes tratados, possivelmente devido à pobre adesão ao tratamento, baixa penetração da droga na placa ungueal, biodisponibilidade medicamentosa, interações medicamentosas e resistência fúngica (AZAMBUJA, 2014, PIRRACINI, 2015).

A onicomicose é uma infecção crônica das unhas que leva a uma diminuição da qualidade de vida de seus portadores. A sua presença pode levar ao encravamento das mesmas, causando dor e diminuição da capacidade do indivíduo portador de exercer as suas atividades laborativas e de lazer. Além disso, sua presença diminui a função protetiva ao trauma, leva ao prejuízo estético causando ansiedade e constrangimento, além de servir como porta de entrada para bactérias e outros fungos (GUPTA, 2013, LIPNER, 2018). O tratamento de onicomicoses com medicações sistêmicas está indicado quando houver mais de 20% de uma unha afetada com o acometimento da matriz ungueal e se houver mais de 3 unhas comprometidas (GUPTA, 2013). O tratamento costuma ser longo, durando em cerca de 6 a 18 meses, dependendo da concomitância ou não de fatores que levam a diminuição da velocidade de crescimento das unhas. As drogas aprovadas pelo FDA para o tratamento de onicomicoses são: Itraconazol e terbinafina (LIPNER, 2018). No Brasil, além destas existem disponíveis ainda o fluconazol, o cetoconazol, e a griseofulvina. Devido ao risco maior de lesões hepáticas e interações medicamentosas que levam a maior toxicidade o cetoconazol e a griseofulvina estão em desuso (LIPNER, 2019). O fluconazol é usado primariamente para tratamento de candidíase sistêmica e mucosa. Uma vantagem deste medicamento é que ele pode ser usado em doses semanais de 150 a 450/ mg semana (GUPTA, 2017). Porém, mesmo no regime de doses mais altas o fluconazol apresenta baixos índices de cura (15 a 36%).

O itraconazol é um composto triazólico altamente lipofílico que é detectável na porção distal das unhas 7 dias após o início do tratamento. Suas taxas de cura, no regime de uso contínuo (200 mg/ dia por 3 a 4 meses) ou em regime de pulsoterapia (400 mg/dia 7 dias/mês por 3 meses para unhas das mãos e 4 meses para unhas dos pés) variam de 14 a 37%, respectivamente. (TABELA 1). Apresenta amplo espectro de ação contra dermatófitos e leveduras como a *Candida spp.*(GUPTA, 2018). O itraconazol é melhor absorvido quando veiculado em solução oral, porém no Brasil, este medicamento é disponível apenas em cápsulas. Nesta apresentação, sua absorção pode ser prejudicada com a ingestão concomitante de antiácidos ou por variações acidez do meio gástrico. Deve ser ingerido após a refeição. (GUPTA, 2013). A sua absorção errática e a indisponibilidade de métodos que permitam avaliar seus níveis séricos na prática diária são dois grandes problemas encontrados em tratamentos com o itraconazol. (SHIKANAI-YASUDA,2015). Apesar de seu amplo espectro, por ser metabolizado utilizando enzimas do sistema citocromo p-450, apresenta uma considerável taxa de interações medicamentosas e risco de hepatotoxicidade. Seus principais efeitos colaterais são: cefaleia, infecção do trato respiratório superior, diarreia, dor abdominal, hipertrigliceridemia e elevação das transaminases (FINCH, 2007).

TABELA 1: TAXAS DE CURA DOS ANTIFÚNGICOS (MÉDIA EM ESTUDOS PUBLICADOS)

MEDICAMENTOS	UNHAS DAS MÃOS	UNHAS DOS PÉS
TERBINAFINA	59%	38%
ITRACONAZOL	47%	14%
FLUCONAZOL	NÃO HÁ DADOS	NÃO HÁ DADOS

FONTE: GUPTA, (2013)

O itraconazol é metabolizado principalmente pela enzima do sistema P-450 A CYP34A, a qual é responsável pela metabolização de diversas drogas como ciclosporina, outros antifúngicos, benzodiazepínicos, antibióticos como a norfloxacina, antiderpressivos, inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, antibióticos, antivirais, contraceptivos orais e anticonvulsivantes.

O voriconazol e o posaconazol são compostos triazólicos de amplo espectro utilizados para o tratamento de micoses sistêmicas. Já foram realizados

estudos para o tratamento de onicomicoses com resultados semelhantes aos observados com terbinafina e itraconazol (em torno de 54%) porém os custos destes tratamentos são limitantes para a escolha destas drogas para o tratamento de onicomicoses. (KAPPE, 1999; ELEWSKI, 2014). O ravuconazol é também um composto triazólico que demonstrou ação fungicida contra dermatófitos (PFALLER, 2002). Este está em fase de testes clínicos para o tratamento de Doença de Chagas e ainda não foi liberado para a comercialização. Por apresentar taxas de cura mais elevadas (TABELA 1), e ser economicamente viável, a terbinafina é a droga mais utilizada para o tratamento de onicomicoses. (GUPTA, 2013).

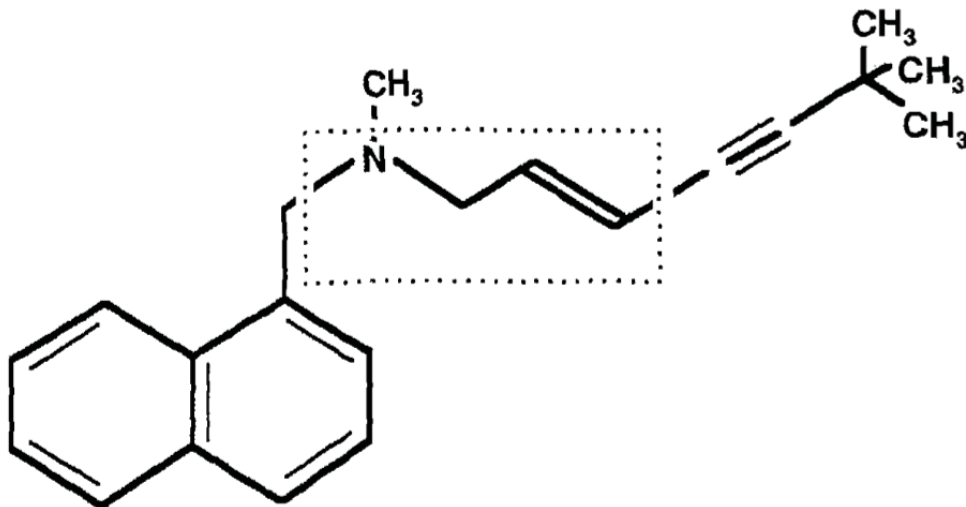
Existem drogas de uso tópico para o tratamento de onicomicoses. Elas são utilizadas como monoterapia apenas quando menos de 20% de no máximo até 3 unhas estão comprometidas, e sem envolvimento da matriz ungueal. (GUPTA, 2017). Crianças também apresentam melhor resposta aos antifúngicos tópicos para o tratamento de onicomicoses. (GUPTA, 2018). As drogas disponíveis no Brasil para este tipo de tratamento são: a ciclopiroxolamina, a amorolfina e a terbinafina. Recentemente foram criadas as drogas eficonazol e tavaborol que parecem ter um amplo espectro antifúngico e altos índices de cura, mas apresentam risco de alterações da embriogênese e, por esta razão ainda não existem estudos comprovando a segurança da utilização destes medicamentos em crianças. Estes últimos ainda não estão disponíveis no Brasil. (LIPNER, 2018, GUPTA, 2019, MONOD, 2019). Associadas à terapia tópica existem ainda tratamentos físicos que visam diminuir a espessura da placa ungueal como a avulsão da placa ungueal (química, utilizando creme de uréia 40% sob oclusão, física com a avulsão cirúrgica da placa), o debridamento mecânico da placa ungueal que pode ser feito com lixa d'água ou com dermoabrasor elétrico e dispositivos de laser. Estes tratamentos são úteis sobretudo quando se utiliza o tratamento tópico, para melhor penetração do medicamento tópico (PIRACCINI, 2015). O exato mecanismo de ação dos lasers no tratamento das onicomicoses ainda é desconhecido. Temperaturas acima de 50°C são atingidas durante o tratamento com lasers para onicomicose. Estas altas temperaturas criariam níveis tóxicos de adenosina-trifosfato e oxigênio levando a uma significativa alteração mitocondrial capaz de alterar ou mesmo interromper o crescimento fúngico. Os aparelhos mais usados possuem um comprimento de onda de 1064 nm, mas já existem aparelhos disponíveis com comprimentos de onda entre 780 e 3.000 nm. (DEMIRSEREN, 2019). Existem relatos publicados de melhora de


onicomicose com o uso dos lasers, mas as evidências sobre a eficácia deste tipo de tratamento ainda são limitadas. Mais estudos são necessários para permitir uma avaliação completa deste tipo de tratamento. (DEMBSKEY, 2016).

3.8.1 A Terbinafina

- A terbinafina faz parte de um grupo de medicamentos chamado alilaminas. Esta classe de agentes antifúngicos foi descoberta por acaso durante um programa de pesquisa química para a síntese de novas drogas para tratamento de enfermidades do sistema nervoso central. Uma reação química inesperada produziu um produto com uma nova estrutura química. Quando avaliado *in vitro* em ensaios de triagem biológica de rotina, observou-se que esse composto, posteriormente nomeado naftifina, apresentava excelente atividade antifúngica. Essa propriedade foi confirmada tanto em estudos experimentais de modelos animais de infecção quanto em ensaios clínicos em humanos. Duas alilaminas foram estudadas clinicamente, a naftifina, o membro original desta classe, e o análogo da terbinafina. A naftifina está ativa apenas topicamente. (DEMIRSEREN, 2019). A síntese de terbinafina resultou de pesquisas realizadas para otimizar o perfil de eficácia antifúngica das alilaminas, modificando sua estrutura química. A terbinafina (FIGURA 16) incorpora duas alterações estruturais importantes, uma ligação tripla e ramificação da cadeia lateral de alquilo adjacente a ela e a substituição do anel fenólico na naftifina pelo grupo butilacetileno fornece maior potência antifúngica (BIRNBAUM, 1990).

FIGURA 16: ESTRUTURA QUÍMICA DA TERBINAFINA.



NOTA:  = elemento estrutural comum nas alilaminas
 FONTE: Adaptado de BIRNBAUM (1990).

Após ser absorvida no trato gastrointestinal, a terbinafina (1-N-METIL-NAFTALENO), é metabolizada no fígado por oxidação e conjugação e se transforma em seu metabólito ativo o E-N-(6-6-dimetil-2-hapteno-4-inil)-n-metil-1-naftaleno-metanamina hidrocloreto, o qual por via hematogênica se distribui pela pele, cabelos e unhas até ser eliminado pelos rins (70 a 80%) e fezes (20 a 30%). (FINLAY, 1990). O seu metabólito ativo, uma vez em contato com fungos, inibe a enzima esqualeno-epoxidase, enzima responsável pela síntese do ergosterol. O ergosterol é o principal esterol presente na membrana celular fúngica. A terbinafina tem efeito fungistático e fungicida, sua concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração mínima fungicida (CMF) é a mesma, relatadas no mesmo estudo para 39 espécies de dermatófitos isolados, sendo de 0,004 µg/ml. (LEYDEN, 1998), A concentração mínima inibitória reflete a concentração mínima que altera o crescimento fúngico em meio de cultura e a concentração mínima fungicida reflete a concentração mínima que é capaz de eliminar o fungo. Portanto, na mesma concentração, a terbinafina tem efeito fungistático e fungicida (FINLAY, 1990; BUENO, 2010). Estudos revelam que a terbinafina tem efeito fungicida para a maioria dos dermatófitos, fungos filamentosos não dermatófitos (especialmente o *Fusarium sp*) e algumas espécies de *Candida* (FINLAY, 1992). A terbinafina também já teve sua eficácia relatada para tratamento de infecções sistêmicas causadas por *Sporothrix schenkii*, *Aspergillus sp*, *Pseudallesclzeria boydii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii* e

Leishmania sp.(PEREZ,1999). Na primeira semana de tratamento a terbinafina já foi detectada na porção distal da placa ungueal e pode ser detectada nesta região em até 36 semanas após o término do tratamento (SHATZ, 1995). A dose habitual é de 250 mg/ dia por 12 a 16 semanas para onicomicoses das mãos e pés respectivamente. Os efeitos colaterais mais comumente observados são: cefaleia, dor abdominal, erupções cutâneas, alterações de enzimas hepáticas, alteração do paladar e alterações visuais. Menos frequentemente, a terbinafina pode causar: insuficiência hepática, depressão, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose, perda auditiva, angioedema, reações alérgicas, pustulose exantematosa, Síndrome de Stevens- Johnson, Síndrome de Rowel, Necrólise Epidérmica Tóxica, exacerbação da psoríase e Lupus Induzido por droga (BOSNMANN, 2001; BRANISTEANU, 2018; CERCI, 2016; CHIU, 2018; NICOLETTI, 2017; ROSS, 2018; BALAK, 2017). Sendo metabolizada no fígado, a terbinafina utiliza, em parte, o grupo de enzimas p-450 durante a sua permanência no organismo humano, especialmente as enzimas: 2C9, 1A2, 3A4 e P2D6, logo, existe risco de interações com outras drogas metabolizadas por estas enzimas como analgésicos, betabloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos e antiarrítmicos.(SHAPIRO, 2002).

Gräser *et al*, (2018), observou que genótipos de *T. rubrum* podem mudar de acordo com as variações geográficas e climáticas, estudando variações no genoma deste fungo entre populações dos Estados Unidos e Europa. Gupta *et al*, (2014), observou que variações genéticas no *T. rubrum* ocorrem após a exposição do mesmo á terbinafina e a tratamentos a laser, o que poderia, pelo menos em parte, explicar a diferença dos índices de resposta de uma droga *in vitro* e *in vivo* (FINCH, 2007; DIAS, 2013, GUPTA, 2019).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo aberto, prospectivo, não randomizado que compara os regimes de terbinafina usualmente adotados com um regime de pulsoterapia de 500mg/dia durante uma semana a cada três meses para o tratamento de onicomicoses por dermatófitos em pododáctilos.

Número de inscrição: CAAE: 11254013.0.0000.0100

Aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em 12/04/2013.

Período de avaliação: julho de 2013 a julho de 2016.

4.1 DESENHO DO ESTUDO:

No total, 63 pacientes sendo 34 mulheres e 29 homens e entre 24 e 70 anos que visitaram a clínica de dermatologia do hospital da Santa Casa de Curitiba entre agosto de 2013 e julho de 2016 foram incluídos neste estudo, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (FIGURA 20).

Os pacientes foram divididos em 3 grupos:

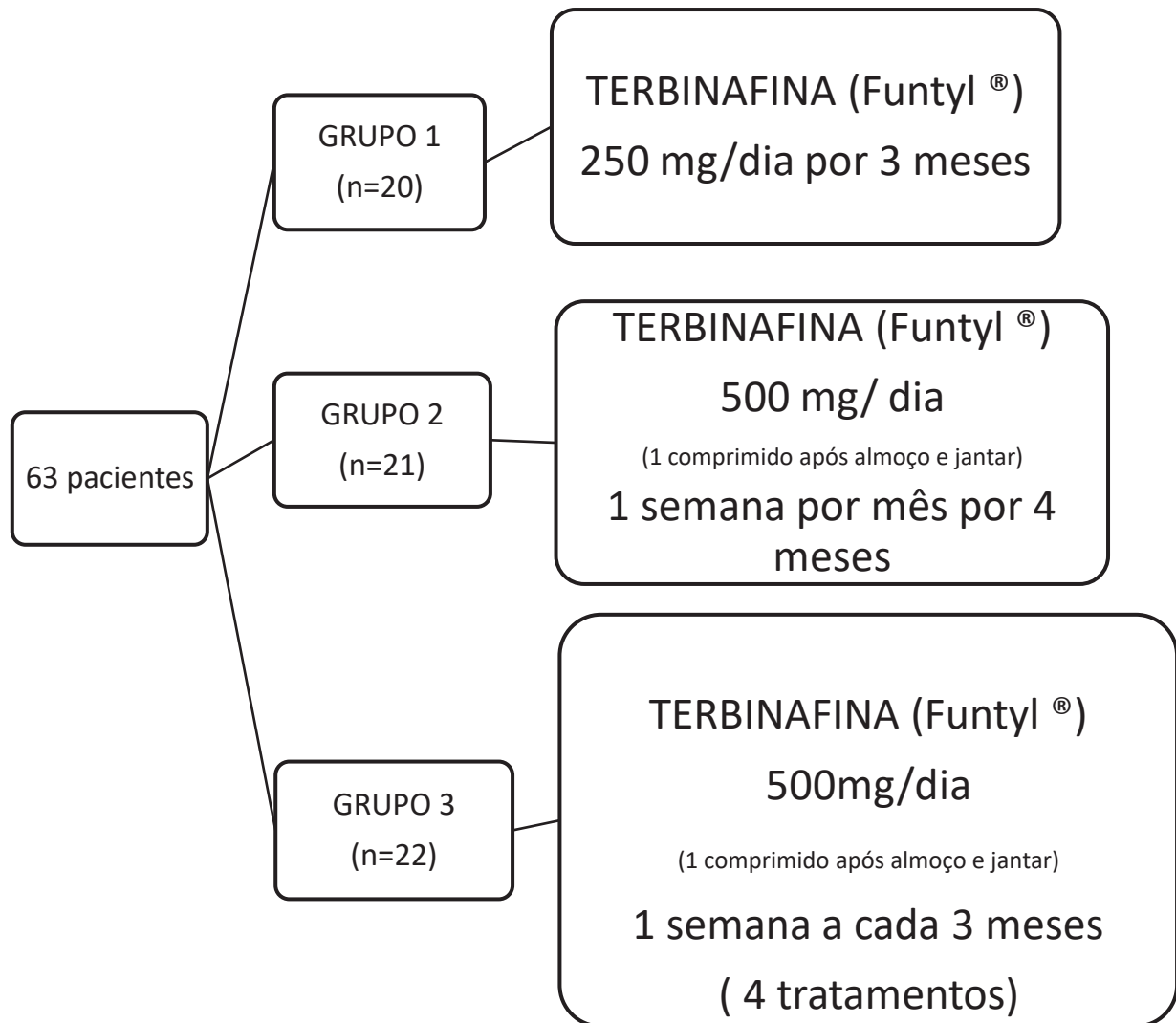
GRUPO 1 (n=20): Recebeu a dose de terbinafina 250 mg/ dia por 90 dias

GRUPO 2 (n=21): Recebeu a dose de terbinafina 250 mg 2 vezes ao dia, durante uma semana ao mês por 4 meses

GRUPO 3 (n=22): Recebeu a dose de terbinafina 250 mg 2 vezes ao dia por uma semana a cada 3 meses, num total de 4 tratamentos.

Todos os pacientes receberam o medicamento da marca Funtyl®.

FIGURA 17: DESENHO DO ESTUDO



Fonte: a autora (2019).

4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos: pacientes com 18 anos ou mais apresentando diagnóstico clínico e micológico (cultura) de onicomicose por dermatófito em pelo menos 1 pododáctilo.

Foram excluídos:

- a) pacientes com menos de 20% de unha acometida,
- b) pacientes com testes de função hepática (TGO, TGP, fosfatase alcalina, GAMA-GT, TAP e bilirrubinas) e função renal (uréia e creatinina) alterados,
- c) pacientes com história prévia de doença hepática ou renal grave e descontrolada,

- d) gestantes
- e) lactantes.

4.2 AVALIAÇÕES E MEDIDAS PRÉVIAS

- a) Os pacientes foram inicialmente classificados clinicamente segundo a classificação de Baran e Hay. (BARAN, 2014).
- b) Amostras foram coletadas das unhas afetadas. Para a realização de cultura micológica no Laboratório Frischmann Aisengart em Curitiba.
As amostras foram inoculadas em ágar Sabouraud e ágar Mycosel® e incubadas a temperatura ambiente por 30 dias. Durante esse período, o crescimento foi analisado e em seguida, feita a identificação das culturas positivas. A identificação do fungo foi realizada observando as características macroscópicas e microscópicas para alguns casos (através de montagem de lâmina diretamente do crescimento de fungos no tubo, colocando em uma lâmina um fragmento da colônia por método de esgarçamento, com uma gota de KOH a 40%).
- c) Avaliações séricas de função hepática e renal de todos os pacientes. transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama-glutamil-transferase (GAMA GT), fosfatase alcalina, (FA), tempo de atividade da protrombina (TAP), bilirrubinas, uréia e creatinina.
- d) Fotografia digital

4.3 AVALIAÇÕES POSTERIORES

- a) Fotografia digital após o tratamento.
- b) Cultura após o tratamento. Coletadas e realizadas no Laboratório Frischmann Aisengart em Curitiba.

4.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Os níveis de resposta terapêutica foram classificados segundo os critérios abaixo:
Cura Total (C): unha clinicamente sem doença e cultura micológica negativa

Melhoria Clínica (MC): Menos de 25% do comprometimento ungueal e cultura micológica positiva

Cura micológica (CM): Menos de 25% do comprometimento ungueal e cultura micológica negativa.

Falha terapêutica (F): Exame clínico inalterado ou agravamento e cultura micológica positiva.

A avaliação do comprometimento ungueal foi feita através da medida das unhas pela fotografia digital. Os efeitos colaterais relatados eram anotados durante as consultas de retorno.

Os dados dos pacientes foram registrados em planilhas do programa Microsoft-Excel 2016, em visitas que foram feitas no final de cada caixa da medicação. Para o Grupo 1 e 2 as consultas de retorno foram mensais durante 3 meses, respectivamente, e para o Grupo 3 as consultas de retorno foram trimestrais.

As fotografias digitais foram realizadas antes e após o término do tratamento.

4.5 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Para as variáveis quantitativas, a comparação entre os tratamentos foi realizada por meio do teste não paramétrico de Kruskal Wallis, adequado para a análise de amostras independentes e variáveis com medidas de intervalo sem distribuição normal. (GUO, 2013). Para a comparação dos grupos, em relação às variáveis categóricas, foi aplicado o teste não paramétrico do Qui-quadrado. Para correlação entre desfecho e algumas variáveis foi aplicado o Teste Exato de Fisher. Em todos os testes, o nível de significância 5% ($p < 0,05$) foram considerados.

4.6 PROGRAMAS DE INFORMÁTICA UTILIZADOS

- 1) Microsoft Excel: 2016 para coleta de dados, confecção de planilhas e gráficos.
- 2) Microsoft Word 2016: para elaboração do relatório estatístico e de textos.
- 3) EndNote X9: para organização das referências bibliográficas.
- 4) IBM *SPSS Statistics* para a avaliação estatística.

4.7 FONTES DE FINANCIAMENTO

Foram necessárias 140 caixas de terbinafina 250 mg (28 comprimidos por caixa) para os 3 grupos, as quais foram cedidas pelo laboratório Cristália.

Os exames laboratoriais foram realizados junto à rede pública, ou no laboratório Frischmann Aisengart. As culturas foram realizadas pelo laboratório Mycolab ao custo de R\$ 60,00 e pelo laboratório Frischmann Aisengart ao custo de R\$ 28,00 pagos pelo laboratório Cristália. As fotos digitais foram realizadas utilizando equipamento Canon 3280 disponibilizado pela autora.

A coleta de dados e revisão bibliográfica foram custeados pela autora.

5 ESTUDO DOS INDIVÍDUOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS

A Tabela 2 demonstra os aspectos clínicos do número total de indivíduos estudado. A possível relação ocupacional com a doença refere-se a profissões que podem levar a uma maior exposição a fungos em pés ou mãos, como aquelas que exigem o uso de calçados de segurança, exposição à umidade e calor ou trauma. As atividades esportivas foram consideradas quanto ao risco ou não de impacto nos pés. Sexo, idade e a existência ou não de comorbidades também foram avaliados por serem fatores relevantes na resposta ao tratamento, assim como o uso concomitante de medicamentos que podem interagir com a terbinafina.

TABELA 2: ASPECTOS CLÍNICOS DO NÚMERO TOTAL DE INDIVÍDUOS (continua)

ASPECTOS CLÍNICOS	GRUPO 1 (n=20)	GRUPO 2 (n=21)	GRUPO 3 (n=22)	TOTAL
1. IDADE				
Média	47	48	48,27	47,78
n	20	21	22	63
Mínimo	26	27	24	24
Máximo	67	70	70	70
2. SEXO				
Feminino	12(60,00%)	12(57,14%)	10(45,45%)	34
Masculino	8(40,00%)	9(42,8%)	12(54,55%)	29
Total	20	21	22	63
3. PROFISSÃO				
Possível relação ocupacional	6(30,00%)	9(42,86%)	5(22,73%)	20
Sem possível relação ocupacional	14(70,00%)	12(57,14%)	17(77,27%)	43
Total	20	21	22	63
4. TRATAMENTOS PRÉVIOS				
Não	18(90,00%)	19(90,48%)	22(100,00%)	59
Sim	2(10,00%)	2(9,52%)	0(0,00%)	4
Total	20	21	22	63
5. ATIVIDADES FÍSICAS				
Nenhuma	9(45,00%)	17(80,95%)	17(77,27%)	43
Com impacto nos pés	2(10,00%)	2(9,52%)	0(0,00%)	4
Sem impacto nos pés	9(45,00%)	2(9,52%)	5(22,73%)	16

TABELA 2: ASPECTOS CLÍNICOS DO NÚMERO TOTAL DE INDIVÍDUOS (continuação)

Total	20	21	22	63
6. USO DE MEDICAMENTOS				
Sem interação	14(70,00%)	19(90,48%)	18(81,82%)	51
Antidepressivos	4(20,00%)	1(4,76%)	1(4,55%)	6
Betabloqueadores	1(5,00%)	0(0,00%)	1(4,55%)	2
Imunossupressores	1(5,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	1
Mais de uma interação	0(0,00%)	1(4,76%)	2(9,09%)	3
Total	20	21	22	63
7. COMORBIDADES				
Nenhuma	13(65,00%)	15(71,43%)	16(72,73%)	44
Diabetes	0(0,00%)	0(0,00%)	1(4,55%)	1
Obesidade	1(5,00%)	1(4,76%)	1(4,55%)	3
Hipotireoidismo	2(10,00%)	1(4,76%)	0(0,00%)	3
Depressão	2(10,00%)	3(14,29%)	1(4,55%)	6
Imunodeficiência	1(5,00%)	1(4,76%)	1(4,55%)	3
Mais de uma comorbidade	1(5,00%)	0(0,00%)	2(9,09%)	3
Total	20	21	22	63

Fonte: a autora (2019)

5.2 FUNGOS ISOLADOS

Os fungos isolados nas culturas micológicas antes do tratamento foram *Trichophyton sp*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Microsporium gypseum*. (TABELA 3).

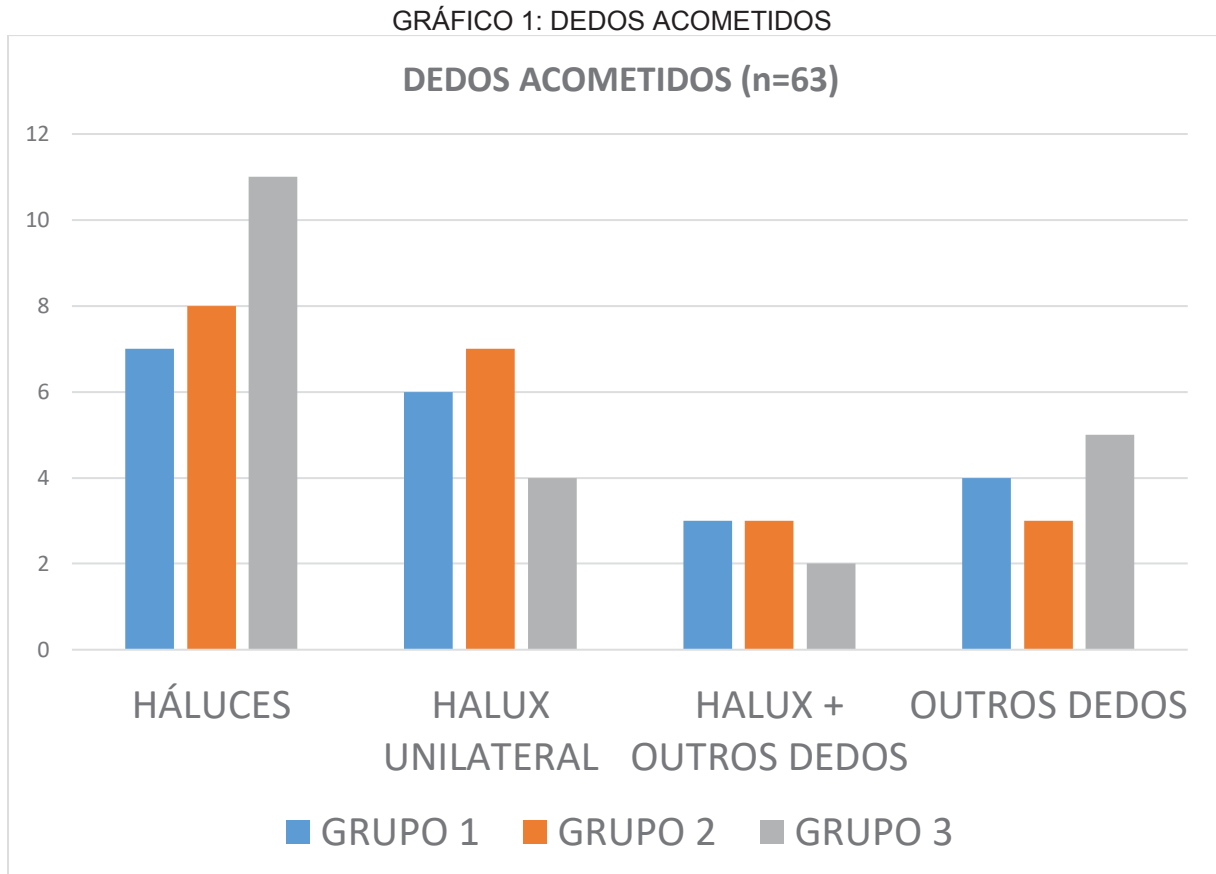
TABELA 3: FUNGOS ISOLADOS ANTES DO TRATAMENTO

FUNGOS	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	TOTAL
<i>Trichophyton sp</i>	15 (75,00%)	13(61,90%)	12(55%)	40
<i>T. mentagrophytes</i>	2(10,00%)	41(9,05%)	5(22,73%)	11
<i>T. rubrum</i>	3(15,00%)	4(19,05%)	4(18,18%)	11
<i>M. Gypseum</i>	0	0	1(4,55%)	1
Total	20	21	22	63

FONTE: a autora (2019)

5.3 DEDOS ACOMETIDOS

Os principais dedos acometidos foram os háluces (n=43) nos 3 grupos, seguido de 4º, 5º e 3º pododáctilos, e polegares (n=20). (GRÁFICO 1).

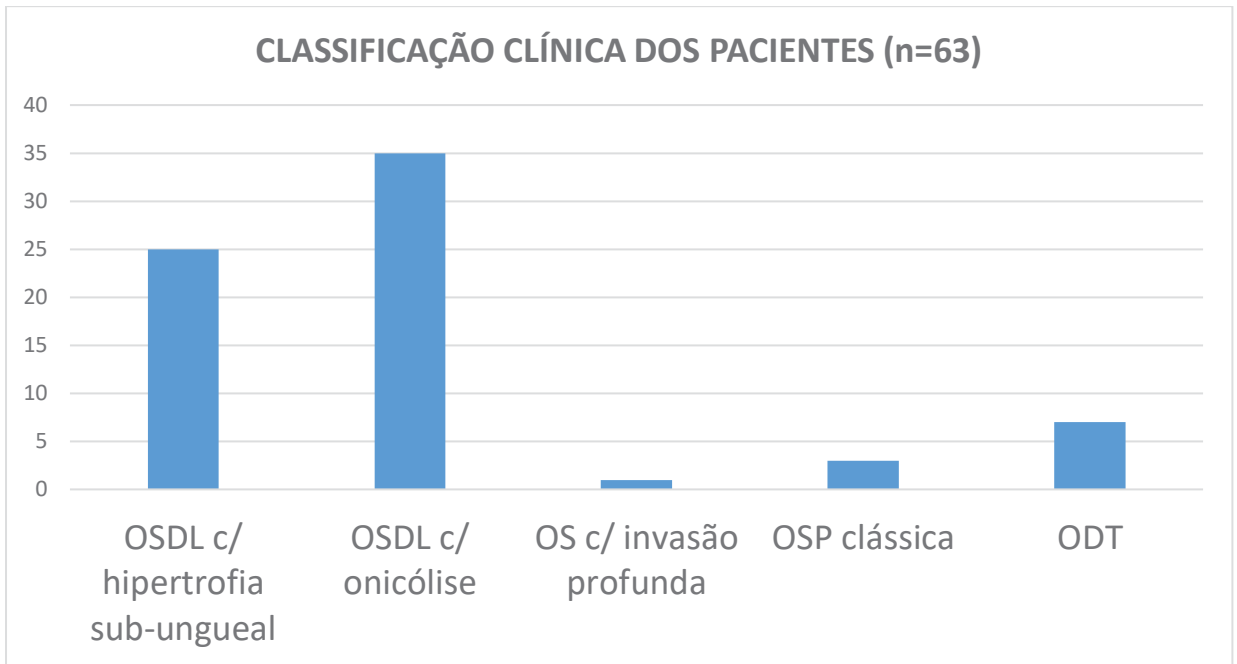


FONTE: a autora (2019)

5.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

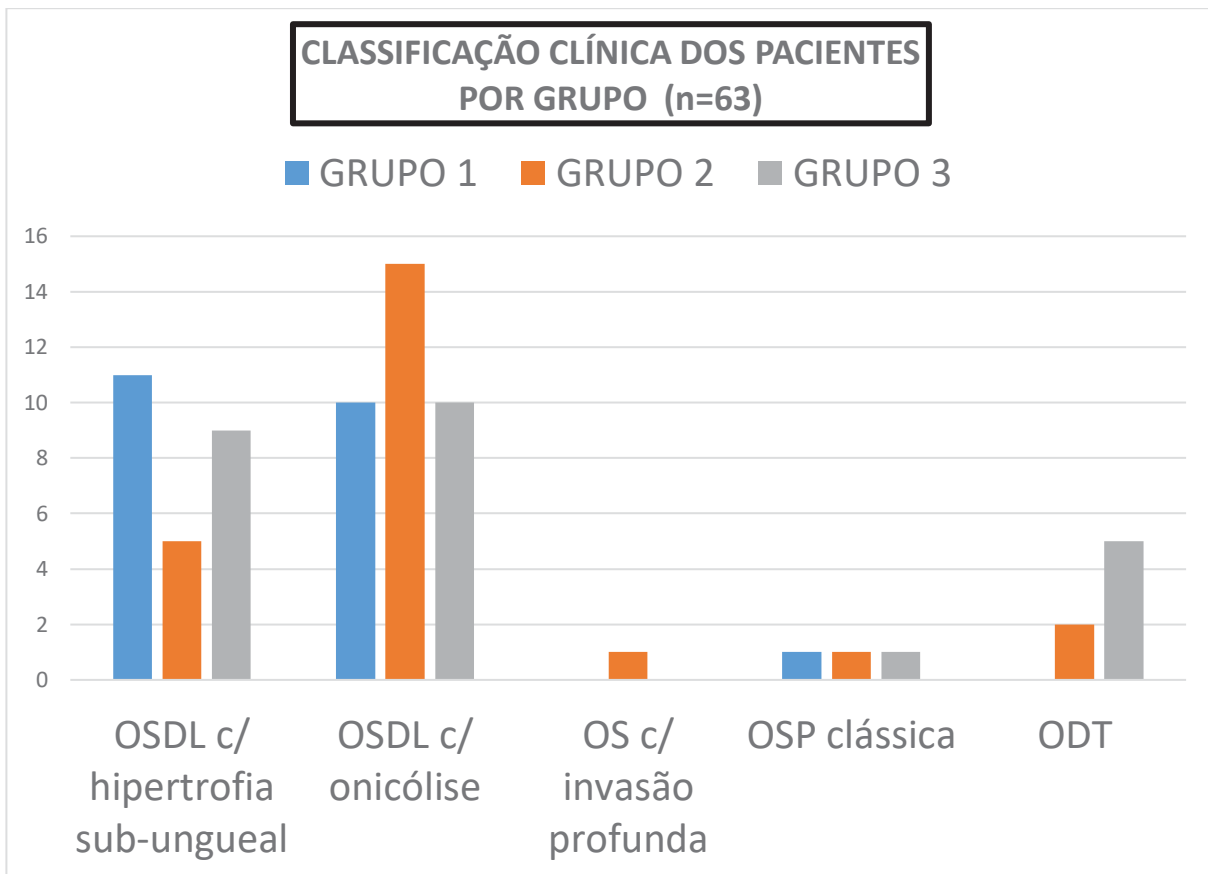
Clinicamente, a maioria dos pacientes apresentava Onicomiose Subungueal Disto Lateral (OSDL) com onicólise subungueal (n=35), seguida por OSDL com hipertrofia subungueal (n=25), Onicomiose Distrófica Total (ODT) (n=7), Onicomiose Subungueal Proximal (OSP) (n = 3) e Onicomiose Superficial com invasão profunda. (OS) (n=1). (GRÁFICOS 2 E 3).

GRÁFICO 2: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES



FONTE: a autora (2019)

GRÁFICO 3: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA POR GRUPO.

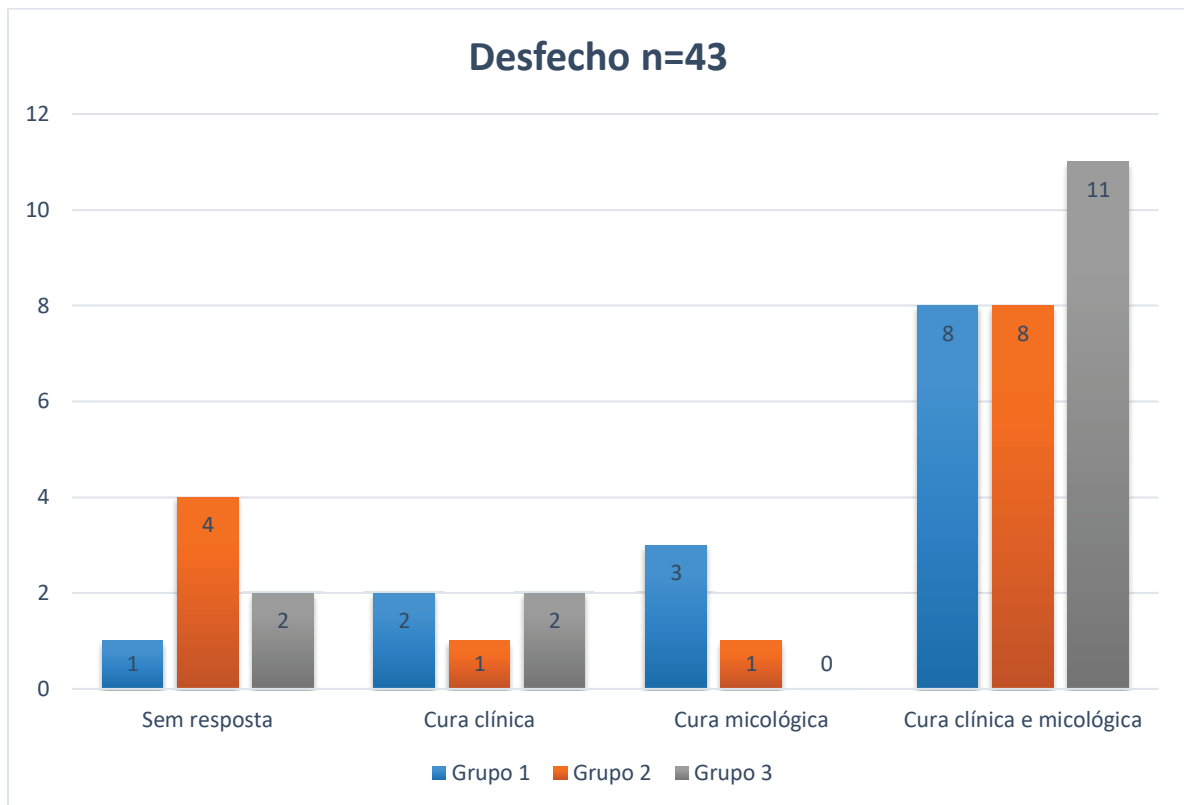


FONTE: a autora (2019)

6 RESULTADOS

Um total de 43 pacientes completaram o estudo, sendo 14 pacientes do GRUPO 1, 14 do GRUPO II e 15 do GRUPO III. Entre os pacientes do GRUPO 1, 12 (85,71%) indivíduos apresentaram cura total (C) ou melhora clínica (MC), ou cura micológica (CM). No GRUPO II, 10 (71,42%) indivíduos apresentaram cura total (C) ou melhora clínica (MC), ou cura micológica (CM). No GRUPO III 12 (80%) apresentaram cura total (C) ou melhora clínica (MC) ou cura micológica (CM). (GRÁFICO 4). A comparação foi feita apenas em pacientes que tiveram melhora. Aplicando o teste qui-quadrado, não houve diferença entre os resultados de todos os grupos ($p = 0,72$).

GRÁFICO 4: DESFECHO, POR GRUPO (N=44)



FONTE: a autora (2019).

As FIGURAS 18, 19 e 20 ilustram indivíduos dos GRUPOS 1, 2 e 3 que apresentaram Cura Total (C).

FIGURA 18: INDIVÍDUO DO GRUPO 1 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)



FONTE: a autora (2019).

FIGURA 19: INDIVÍDUO DO GRUPO 2 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)



FONTE: a autora (2019).

FIGURA 20: INDIVÍDUO DO GRUPO 3 QUE APRESENTOU CURA TOTAL (C)

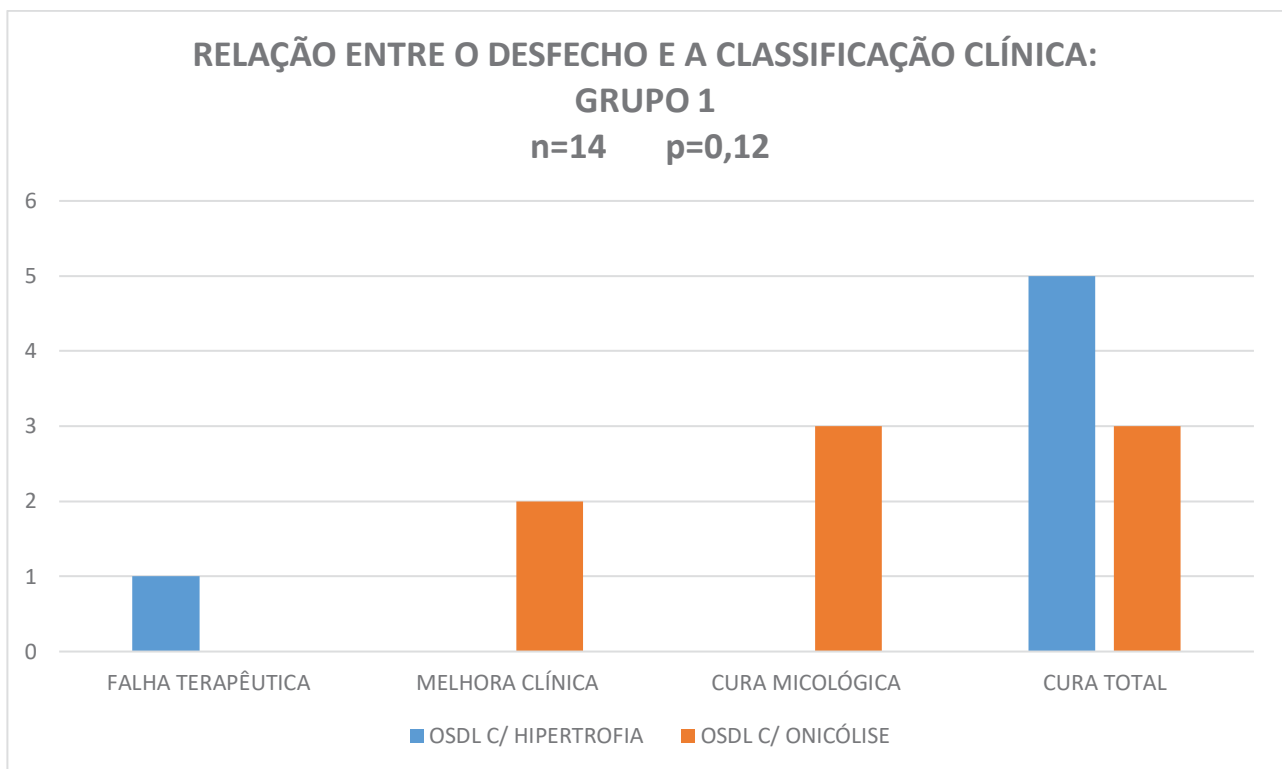


FONTE: a autora (2019).

6.1 RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

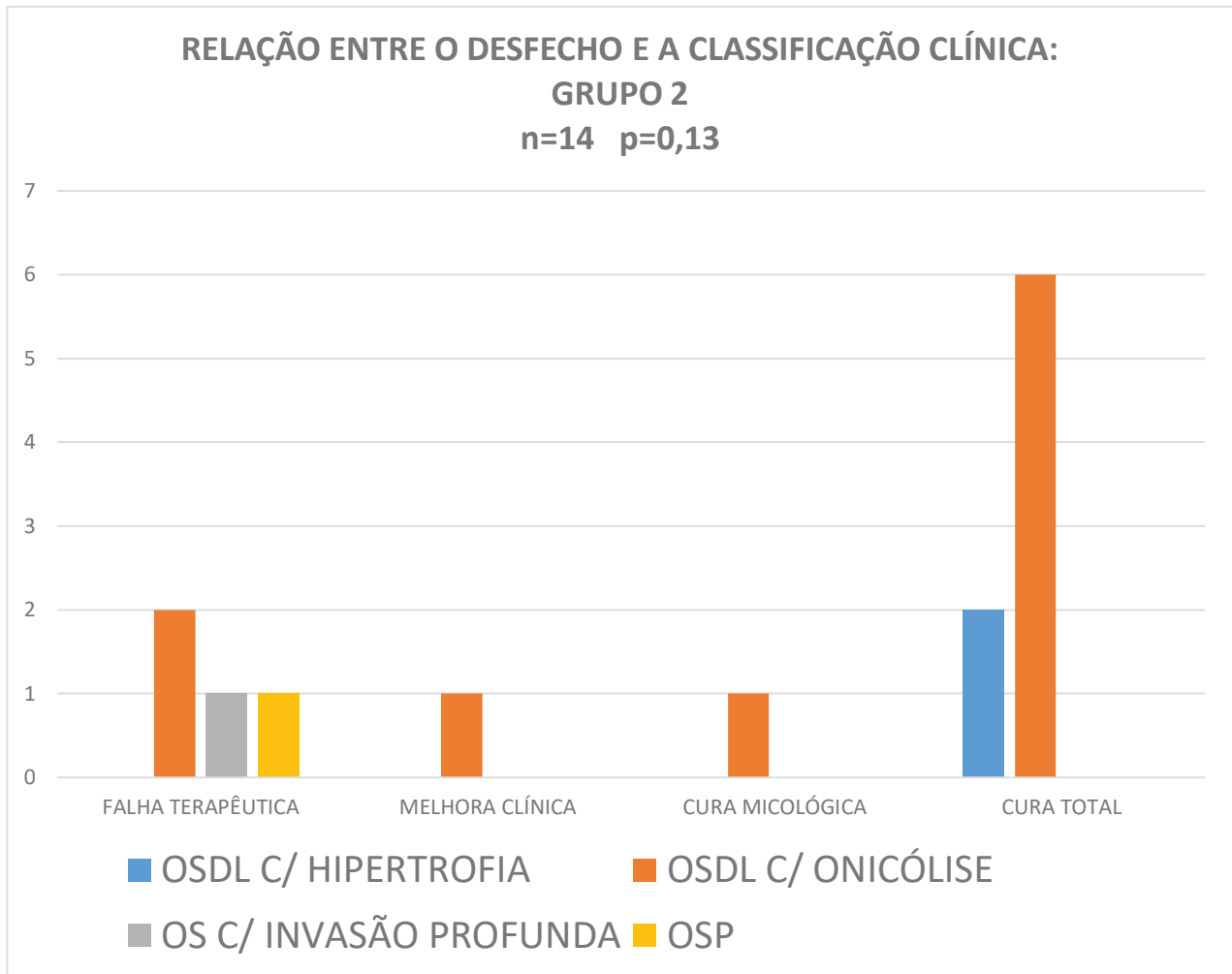
Os GRÁFICOS 5, 6 e 7 demonstram a relação entre resultados e classificação clínica. A maioria dos pacientes, de todos os grupos (26), apresentou cura total (C) independente da classificação clínica. Não houve diferença significativa entre o desfecho e a classificação clínica em todos os grupos. O Grupo 1 apresentou $p=0,12$. O Grupo 2 apresentou $p=0,13$ e o Grupo 3 apresentou $p=0,23$.

GRÁFICO 5: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 1.



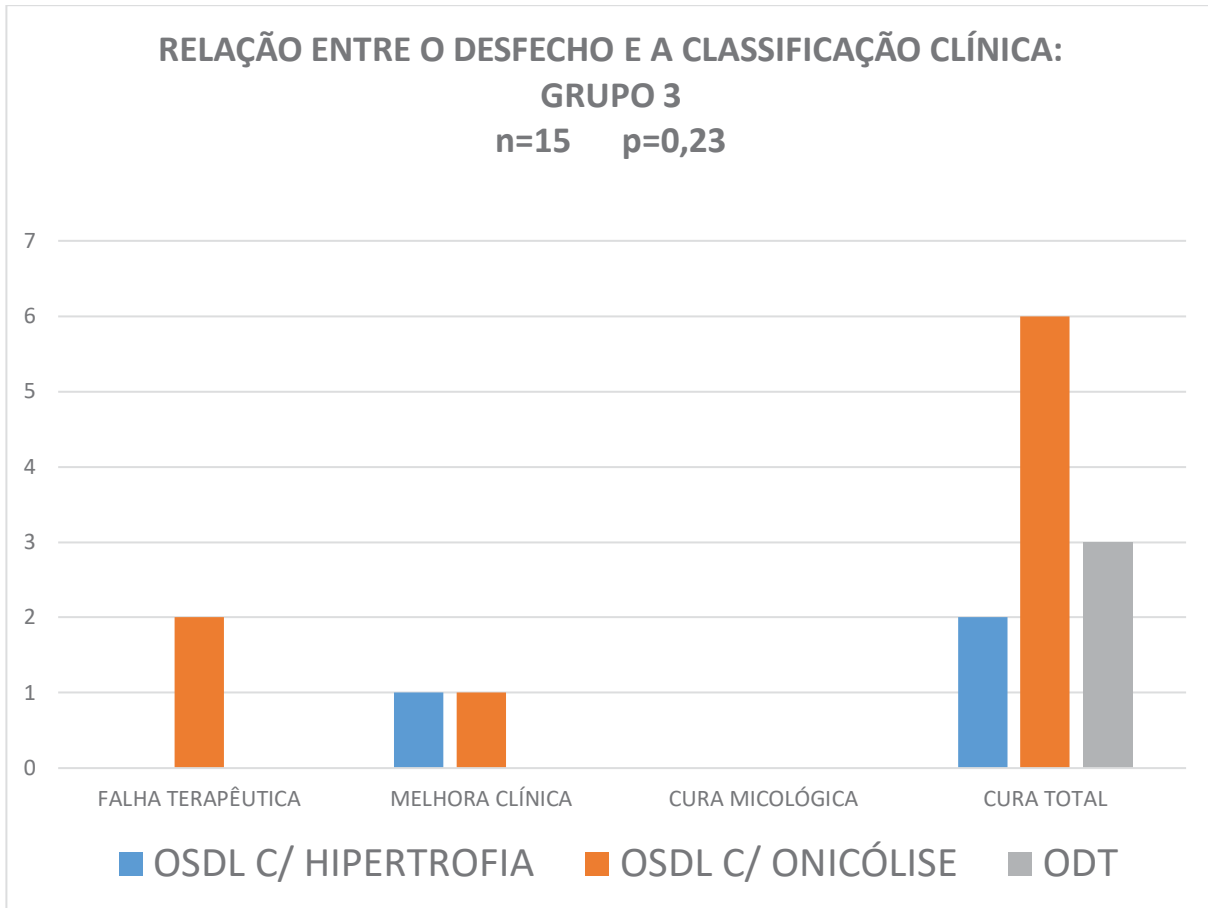
FONTE: a autora (2019)

GRÁFICO 6: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 2.



FONTE: a autora (2019)

GRÁFICO 7: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO 3

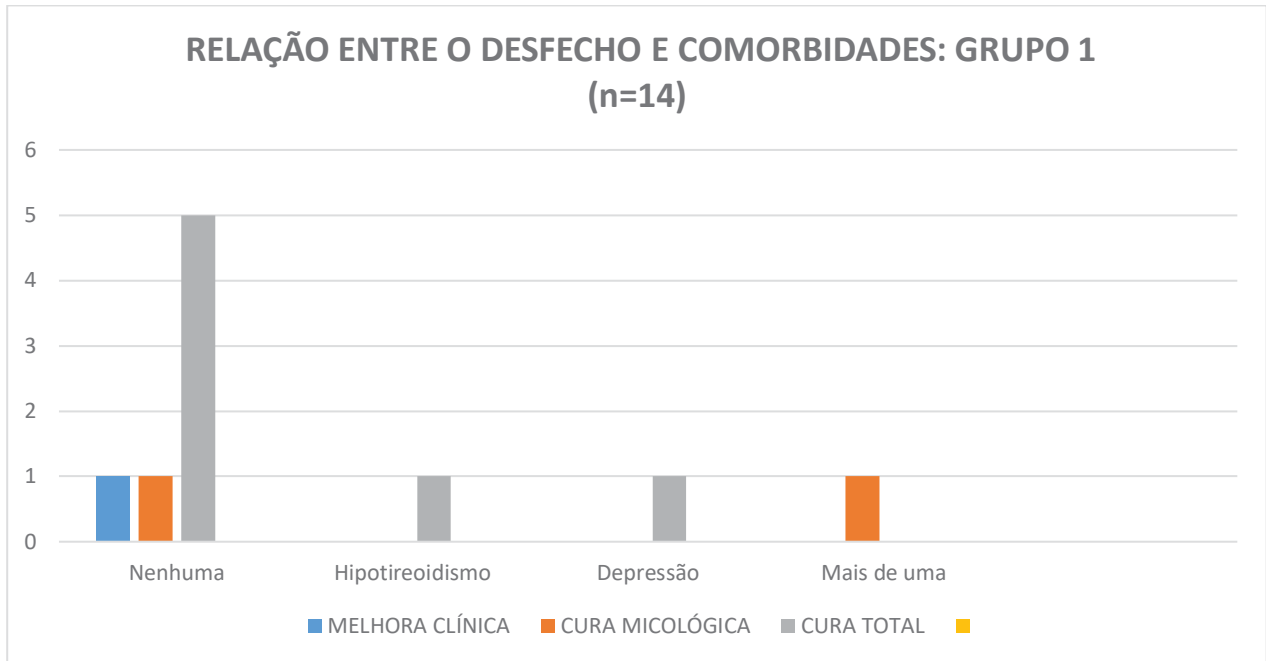


FONTE: a autora (2019)

6.2 RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E A PRESENÇA DE COMORBIDADES

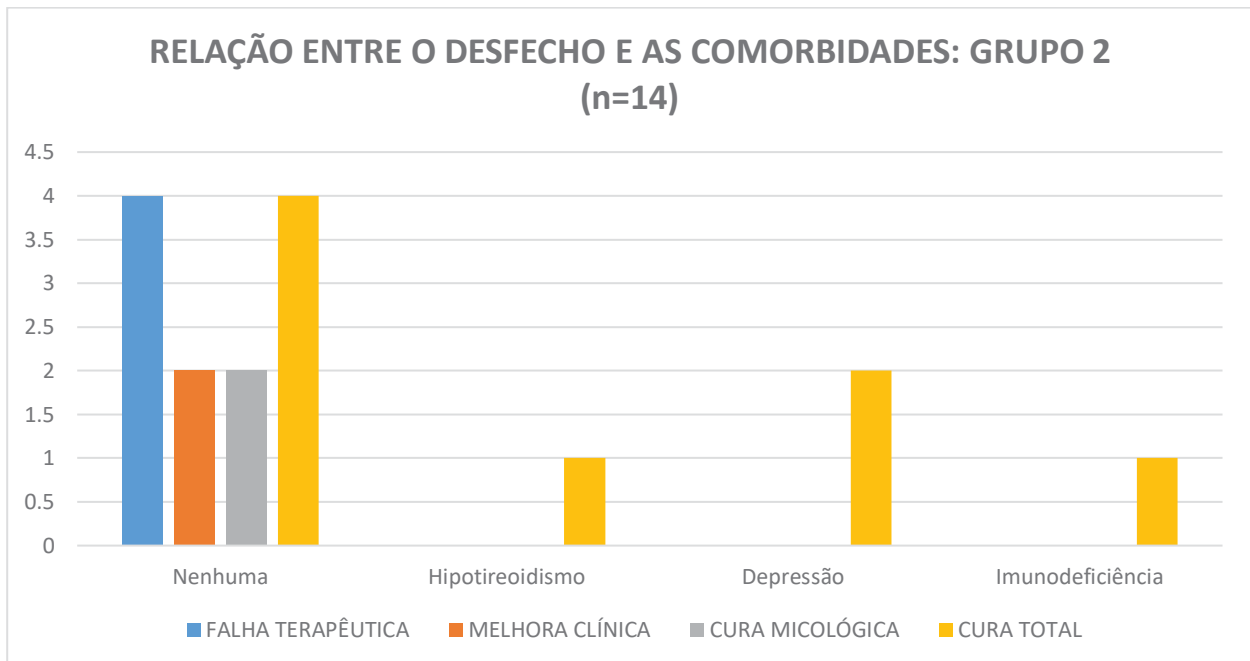
Apesar de todos os grupos apresentarem indivíduos com comorbidades, estas não atuaram como fator significativo no desfecho. (Grupo 1: $p=0,51$, Grupo 2: $p=0,51$ e Grupo 3: $p=0,15$) Estas relações estão representadas nos gráficos 8, 9 e 10.

GRÁFICO 8: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 1



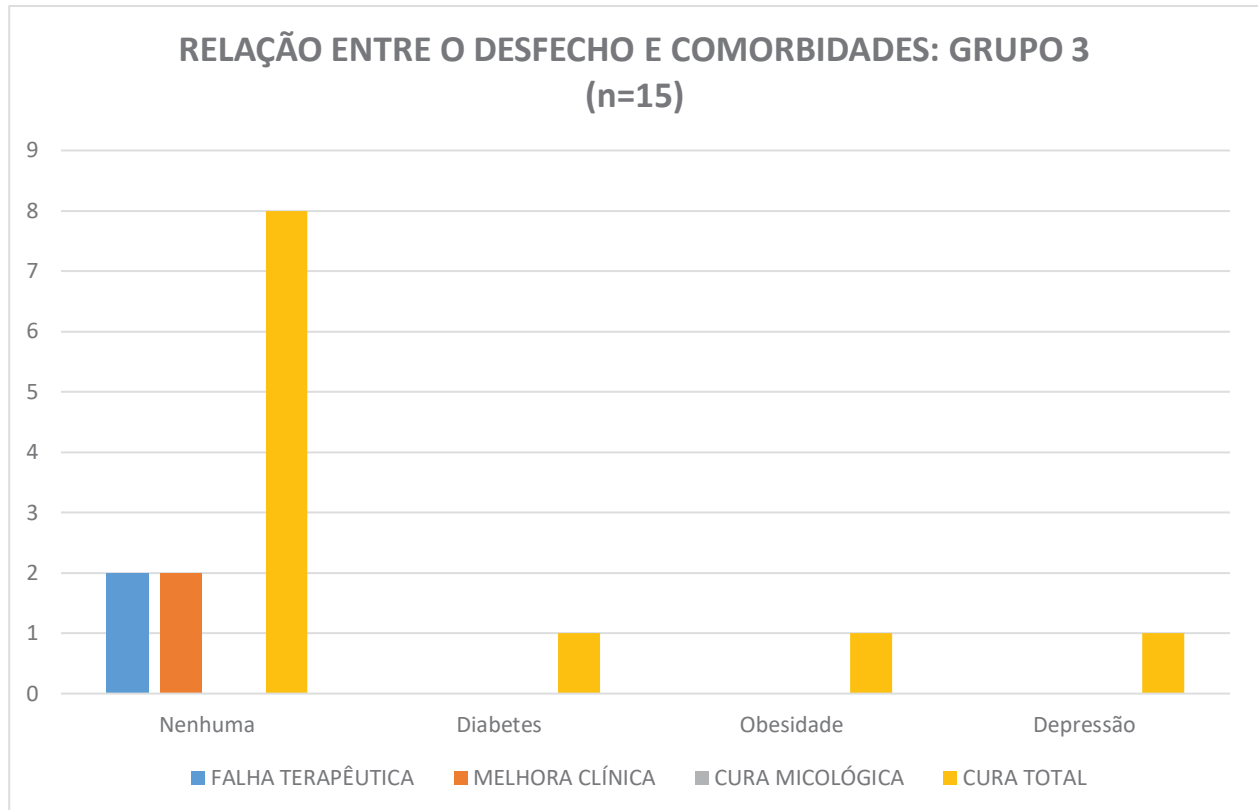
FONTE: a autora (2019)

GRÁFICO 9: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 2



FONTE: a autora (2019)

GRÁFICO 10: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E COMORBIDADES DO GRUPO 3

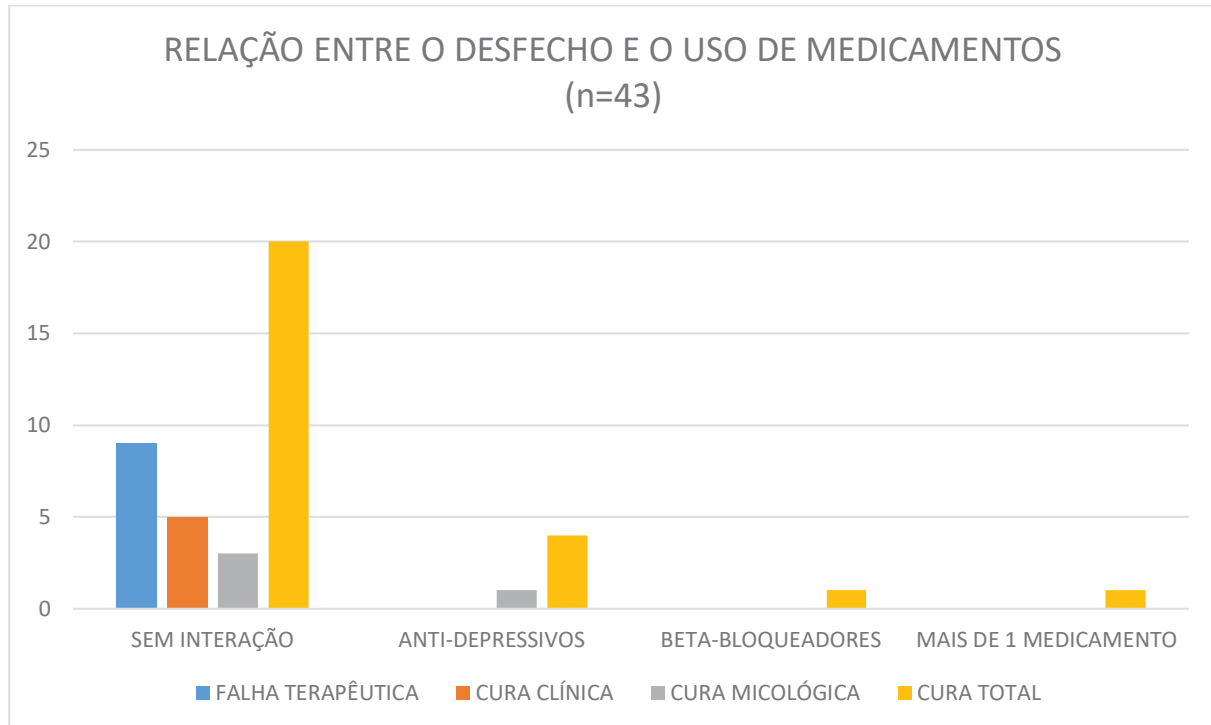


FONTE: a autora (2019)

6.3 RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E O USO DE MEDICAMENTOS

Oito indivíduos apresentaram falha terapêutica e não estavam tomando nenhum medicamento com risco potencial de interação medicamentosa com a terbinafina. O restante dos pacientes (n=36), apresentaram pelo menos algum grau de melhora da doença. Entre os indivíduos que usavam medicações com risco potencial de interação medicamentosa com terbinafina, um, que tomava sertralina apresentou Cura Micológica (CM), e seis apresentaram Cura Total (CT). Entre estes, dois indivíduos tomavam sertralina, dois indivíduos tomavam fluoxetina, um indivíduo tomava atenolol e um indivíduo tomava venlafaxina e atenolol. Não houve diferença significativa na relação entre o uso dos medicamentos ao desfecho. (p=0,15). (GRÁFICO11).

GRÁFICO 11: RELAÇÃO ENTRE O DESFECHO E O USO DE MEDICAMENTOS.



FONTE: a autora (2019)

6.4 EFEITOS ADVERSOS

O efeito colateral mais comum foi a gastralgia. Um indivíduo do Grupo 1, 2 indivíduos do Grupo 2 e 1 do Grupo 3 apresentaram este efeito adverso. Um indivíduo do Grupo 1 ainda apresentou uma erupção cutânea. Todos os pacientes que apresentaram efeitos adversos abandonaram o tratamento.(TABELA 4). O restante dos pacientes que não completaram o estudo (n=14), desistiram do tratamento.

TABELA 4: OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS.

EVENTOS ADVERSOS	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	Total
Nenhum	14(70,00%)	14(66,67%)	15(68,18%)	44
Gastralgia	1(5,00%)	2(9,52%)	1(4,55%)	4
Erupção Cutânea	1(5,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	1
Não completou	4(20%)	5(23,81%)	5(22,73%)	14
Total	20	21	22	63

7 DISCUSSÃO

A relevância da onicomicose está no aumento de sua prevalência. Nos Estados Unidos, estima-se que aproximadamente uma entre cinco pessoas de 40 a 60 anos de idade apresente onicomicose, os indivíduos idosos apresentam essa infecção em percentual que varia de 15 a 50% (ARAUJO, 2003; NARAYANAN, G. e NATH, S. R, 2016). É uma doença que compromete a qualidade de vida, causa redução da autoestima, da capacidade produtiva e social dos seus portadores. (GEYER, 2004).

As onicomicoses podem causar ou agravar doenças psiquiátricas como a ansiedade e a depressão e também podem servir como porta de entrada para celulite, erisipela e endocardite bacteriana ou para patógenos que causam outras infecções sistêmicas graves, principalmente nos pacientes idosos, com *diabetes mellitus*, portadores de HIV, indivíduos que receberam transplante de medula óssea ou quimioterapia (ARAUJO, 2003).

A diminuição da prevalência da onicomicose pode reduzir o investimento financeiro público e privado para tratar as doenças graves consequentes da sua existência, pode salvar vidas e contribuir para o aumento do desenvolvimento econômico e social do país. (PERES, 2010)

Desde a sua criação, a terbinafina tem sido considerada mais eficaz do que outros antifúngicos disponíveis para tratar dermatofitoses. (GEYER, 2004; GUPTA, 2013, 2015, 2017, 2018, 2019; BARAN, 2007, 2014; CHRISTENSON, 2018, DIAS, 2013; KREJIKAMP-KASPERS, 2018), Muitos efeitos colaterais indesejáveis têm sido associados ao uso de terbinafina, especialmente durante longos tratamentos como diarreia, dor abdominal ou dispepsia, náusea, vômito de constipação, boca seca, perda de paladar, formigamento, dormência na língua lábios, erupção cutânea, urticária, fadiga, sonolência, dor de cabeça, inquietação, mialgia e raramente hepatotoxicidade, lúpus eritematoso induzido por drogas, psoríase, erupção liquenóide, fotossensibilidade, pitiríase rósea, prurido, síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de Rowel, pustulose exantematosa generalizada aguda, alopecia, onicocriptose e psoríase. (GUPTA, 2009; BONSMANN, 2001; CHIU, 2018; BRANISTEANU, 2018; CERCI, 2016; ROSS, 2018). Em nosso estudo, houve um caso de erupção cutânea e quatro casos de gastralgia, efeitos colaterais citados com frequência em artigos sobre o uso deste

medicamento. (LIPNER e SCHER,2019b). A terbinafina é metabolizada, apenas em parte por algumas enzimas do sistema citocromo p450, particularmente CYP2D6, o que explica as menores taxas de interações medicamentosas em relação a outros antifúngicos. (MONOD, 2019). Esta droga é contraindicada em pacientes com alergia a este medicamento ou com disfunção hepática, e pelo seu potencial risco de interações medicamentosas, esta deve ser usada com cautela com inibidores seletivos de recaptção de serotonina como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, antiarrítmicos classe C1 como flecainida e propafenona, e inibidores da monoaminoxidase. (SHAPIRO, 2002). No presente estudo, dos sete pacientes que faziam uso de medicamentos com possíveis interações medicamentosas com a terbinafina (anti-depressivos e/ou betabloqueadores), apenas um não apresentou cura total (CT), e este apresentou cura micológica (CM). Não houve diferença significativa entre o regime de dose contínua e os regimes de pulsoterapias em relação ao uso concomitante de medicamentos. Alguns estudos revelam a presença nas unhas em concentrações acima da concentração inibitória mínima (CIM) 0,0015 µg / ml-0,01 µg / ml para dermatófitos e 0,06 µg / mg-0,025 µg g / ml para outros fungos, por exemplo, espécies de *Aspergillus*, por mais de 36 semanas após o término do tratamento com terbinafina, tendo níveis plasmáticos de alta concentração na 12^a semana após o início do tratamento. (AZAMBUJA, 2014; GUPTA, 2019). A terbinafina tem sido comparada com outros antifúngicos, especialmente itraconazol ou mesmo com a própria terbinafina em diferentes tipos de regimes associados ou não a tratamento tópico. Alguns destes regimes preconizam o seu uso na dose de 250 a 500 mg/dia, tomadas durante uma semana por um período de três ou quatro meses , ou como regime de terapia intermitente, o qual consiste no uso de uma dose contínua de 250 mg por dia durante 4 semanas de terbinafina seguida por um intervalo de 4 semanas, seguida por outras 4 semanas de tratamento. Estes esquemas terapêuticos (pulsoterapia ou intermitente), apresentaram em alguns estudos, índices de cura próximos aos conseguidos anteriormente com os regimes habituais de administração. (GUPTA, 2009, 2016; WARSHAW, 2005; FINCH, 2007; SMITH, 1990; GUPTA, 2019). O objetivo deste estudo foi observar se um período maior de intervalo de terbinafina do que proposto no esquema de pulsoterapia já utilizado habitualmente poderia reduzir os efeitos colaterais provocados por este medicamento, e se este novo esquema terapêutico pode oferecer as mesmas taxas de eficácia já alcançadas utilizando doses

descritas na literatura. (FINLAY, 1990; ANGELLO, 1997; JANSEN, 2001). As variáveis demográficas e os resultados do nosso estudo são similares a outras comparadas a estudos anteriores com terbinafina. (SALO, 2002; TAKAHATA, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (W.H.O, 2019), a expectativa de vida aumenta em todo o mundo, e os idosos apresentam maior risco para onicomicoses.(MADDY,2018). É comum pacientes com onicomicoses que apresentam comorbidades (diabéticos, idosos e pacientes HIV positivos, por exemplo) usarem mais de um medicamento de uso contínuo. (LIPNER, 2019). No Brasil, de 2007 até junho de 2018, foram notificados 247.795 casos de infecção pelo HIV, (BRASIL, Ministério Da Saúde, 2018) e número de brasileiros com diabetes cresceu 61,8%.(BRASIL, Ministério da Saúde, 2019). Nos últimos 10 anos, na América Latina e no Caribe, os problemas de saúde mental, incluindo o uso de substâncias psicoativas, respondem por mais de um terço da incapacidade total na região. Desse percentual, os transtornos depressivos estão entre as maiores causas de incapacidade, seguidos pelos transtornos de ansiedade. (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2019). Levantamentos apontam que 50% da população brasileira possam estar acima do peso (ABESO, 2019). Por serem doenças que aumentam a predisposição a onicomicoses, esses dados levam a crer que o número de portadores de onicomicoses tendem a aumentar, assim como os riscos de interações medicamentosas. Neste estudo, as comorbidades mais frequentes encontradas foram depressão (n=4), obesidade (n=2), hipotireoidismo (n=2), diabetes (n=1), e HIV (n=1). Apenas um indivíduo que apresentava hipotireoidismo teve falha terapêutica (F), o que nos fez concluir que, pelo menos para esta população estudada, a presença de comorbidades não representou um fator de aumento na resistência à resposta terapêutica para qualquer um dos regimes terapêuticos estudados.

Como a velocidade de crescimento das unhas diminui com o passar dos anos e com a ocorrência concomitante de doenças crônicas, a terbinafina é uma boa escolha, pois pode fazer com que a placa ungueal cresça mais rápido, levando a porção comprometida à placa ungueal mais rapidamente até a borda livre, onde poderá eliminada por corte. (SCHATZ, 1995; GEYER, 2005; TOSTI, 2018).

Nos três grupos estudados houve poucas abstenções por causa dos efeitos colaterais. Os pacientes do Grupo 3 tiveram menos abstenções devido aos efeitos colaterais que os pacientes dos outros grupos. Os resultados do tratamento com onicomicose também podem variar de acordo com a forma clínica (BARAN, 2014). A

onicomicose subungueal lateral distal (OSDL) com hipertrofia e / ou dermatofitoma, a onicomicose subungueal proximal (OSP) e a onicomicose distrófica total (ODT) podem ser mais resistentes ao tratamento (EFFENDY, 2005; HAY, 2011). A onicomicose superficial (OS) pode ser resistente a tratamentos se associada à imunodeficiência. (GUPTA, 2019). Em nosso estudo, não houve diferenças estatísticas significativas nos resultados em relação à classificação clínica, possivelmente devido ao número limitado de participantes. A terapia com regime de pulsoterapia pode ser financeiramente vantajosa. (ANGELLO, 1997; YANG, 2019; JANSEN, 2001; SALO, 2002).

O custo de um tratamento em regime contínuo com terbinafina, atualmente no Brasil é de R\$146,85 e o de um tratamento em regime pulsoterapia com este mesmo medicamento é de R\$ 146,85, a R\$195,08 (<https://consultaremedios.com.br> , acesso em: abril/2019). Um regime de pulsoterapia trimestral tem aproximadamente o mesmo custo comparado com o esquema tradicional, mas pode ser mais interessante economicamente, uma vez que os pacientes só precisam afetar seu orçamento doméstico comprando a segunda caixa do medicamento, apenas 6 meses após o início do tratamento (YANG, 2019). Ter um intervalo de repouso tão longo do medicamento pode comprometer a adesão ao tratamento por esquecimento da dose trimestral pelos pacientes, o que pode ser resolvido por aconselhamento de pacientes, familiares responsáveis por eles, ou mesmo pelos cuidadores de idosos com um simples lembrete registrado no telefone celular. (LIN, 2019).

8 CONCLUSÃO

Embora o número de participantes seja pequeno, o esquema que utiliza 500 mg de Terbinafina durante uma semana a cada três meses avaliado neste estudo, apresentou taxas de melhora clínica ou mesmo cura total semelhantes às taxas encontradas utilizando-se o esquema terapêutico convencional de dose contínua e ao de pulsoterapia mensal, assim como semelhantes taxas de incidência de efeitos colaterais, podendo representar uma possível alternativa no tratamento da onicomicoses em pododáctilos causadas por dermatófitos. Mais estudos envolvendo um número maior de pacientes utilizando esse tipo de regime terapêutico são necessários para estabelecer essa possibilidade.

REFERÊNCIAS

- ABESO. **Incidência de obesidade no Brasil**. Disponível em < www.abeso.org.br 2019> Acesso em abril 2019.
- ACHTERMAN, R. R.; WHITE, T. Dermatophytes. **Current Biology**, v. 23, n. 13, p. R551-R552, 2013.
- ANGELLO, J. T.; VOYTOVICH, R. M.; JAN, S. A. A cost/efficacy analysis of oral antifungals indicated for the treatment of onychomycosis: griseofulvin, itraconazole, and terbinafine. **Am J Manag Care**, v. 3, n. 3, p. 443-50, mar 1997.
- ARAÚJO AJG, B. O., Souza MAJ, Oliveira JC. Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 78, n. 3, p. 299-308, 2003.
- ARENAS, R. **Micologia Médica Ilustrada**. 5. Ed. Ciudad de Mexico: Mc Graw Hill,, 2014.
- AZAMBUJA, C. V. A. et al. Onychomycosis: clinical, mycological and in vitro susceptibility testing of isolates of *Trichophyton rubrum*. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 4, p. 581-586, 2014.
- BARAN, R., Rigopoulos D. **Tratamentos das Doenças da Unha**. 1. Rio de Janeiro: Di Livros Editora Ltda, 2014. p. 1-3
- BARAN, R.; HAY, R. J. New clinical classification for onychomycoses. **J Mycol Med**, v. 24, n. 4, p. 247-60, dez 2014.
- BARAN, R. et al. A multicenter, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. **Br J Dermatol**, v. 157, n. 1, p. 149-57, jul 2007.
- BERGMAN, W.; RUTTEN, F. F. Oral treatment of onychomycosis of the toe nails; comparison of cost-effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. **Ned Tijdschr Geneesk**, v. 138, n. 47, p. 2346-50, nov 1994.
- BOLOGNIA, J., Jorizzo JL, and Schaffer JV. **Dermatology**. Philadelphia: Elsevier Saunders. 15. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 1171-1185.
- BONSMANN, G. et al. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. **J Am Acad Dermatol**, v. 44, n. 6, p. 925-31, jun 2001.
- BRANISTEANU, D. E. et al. Drug-induced Rowell syndrome, a rare and difficult to manage disease: A case report. **Exp Ther Med**, v. 15, n. 1, p. 785-788, jan 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico: Números da Diabetes no**. Disponível em: <www.brasil.gov.br 2019.> Acesso em: 28/04/2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV Aids Julho de 2017 a Junho de 2018**. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Volume 49 (53) Brasília-DF, 2018:p.5-

BUENO, J. G. et al. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. **Clin Exp Dermatol**, v. 35, n. 6, p. 658-63, aug 2010.

CERCI F, C. M., Nihi F. Erythrodermic psoriasis following terbinafine use. **J Am Acad Dermatol**, v. 74, n. 5, 2016.

CHIU, H. Y. et al. Risk of Psoriasis Following Terbinafine or Itraconazole Treatment for Onychomycosis: A Population-Based Case-Control Comparative Study. **Drug Saf**, v. 41, n. 3, p. 285-295, mar 2018.

CHRISTENSON, J. et al. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, 2018.

DARKES MJ, S. L., Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. **Am J Clin Dermatol**, v. 4, n. 1, p. 39-65, 2003.

DEMBSKEY, N.; ABRAHAMSE, H. Laser Therapy for the Treatment of Onychomycosis: Best Evidence Based Practice or Not? **Clin Res Foot Ankle**, v. 04, 2016.

DERMIRSEREN, D. New therapeutic options in the management of superficial fungal diseases. **Dermatol Ther**, fev 2019.

DI CHIACCHIO, N., Loureiro WR. . **Atlas de Onicomicoses: diagnóstico, principais diferenciais e tratamento**. 2011. São Paulo: Elsevier, 2011. 44 p.20-21.

DIAS, M. et al. Treatment of superficial mycoses: review. Part II. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 6, p. 937-44, nov-dez 2013.

DOS SANTOS, R. M.; DIAS-SOUZA, M. V. Effectiveness of five antidandruff cosmetic formulations against planktonic cells and biofilms of dermatophytes. **Saudi J Biol Sci**, v. 24, n. 2, p. 331-337, Fev 2017.

EFFENDY, I. et al. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 19 Suppl 1, p. 8-12, set 2005.

ELEWSKI, B. et al. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. **Br J Dermatol**, v. 166, n. 2, p. 389-98, fev 2012.

FARREN, L.; SHAYLER, S.; ENNOS, A. R. The fracture properties and mechanical design of human fingernails. **J Exp Med**, v. 207, n. 5, p. 735, 2004.

- FEUILHADE DE CHAUVIN, M. Examen Mycologique en dermatologie. **Ann Dermatol Venereol**, v. 145, n. 10, p. 623-632, out 2018.
- FILLUS NETO, J., Tchornobay AM. Como o clipping pode auxiliar o dermatologista. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 2, p. 173-76, 2009.
- FINCH, J. J.; WARSHAW, E. M. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. **Dermatol Ther**, v. 20, n. 1, p. 31-46, jan-fev 2007.
- FINLAY AV, L. L., Dykes T, Dykes P.J. Nail Matrix Kinetics of Oral Terbinafine in Onychomycosis and Normal Cells. **J Dermatolog Treat**, v. 1, p. 51-53,1990.
- FINLAY, A. Y. Pahamacokinetics of terbinafine in the nail. **J Dermatol Treat**, v. 3, p. 15-17,1992.
- FLECKMAN, P. et al. Comparative anatomy of mouse and human nail units. **Anat Rec (Hoboken)**, v. 296, n. 3, p. 521-32, mar 2013.
- FLINT, W.; CAIN, J. Nail and Skin Disorders of the Foot. v. 98, p. 213-225, 2014.
- GEYER, A. S. et al. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. **J Am Acad Dermatol**, v. 50, n. 2, p. 229-34, fev 2004.
- GRÄSER, Y. et al. Identification of common dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton) using polymerase chain reactions. **Br J Dermatol**, v. 138, n. 4, p. 576-82, abr 1998.
- GRÄSER, Y. et al. New insights in dermatophyte research. **Med Mycol**, v. 56, p. 2-9, 2018.
- GRÄSER, Y.; SCOTT, J.; SUMMERBELL, R. The new species concept in dermatophytes-a polyphasic approach. **Mycopathologia**, v. 166, n. 5-6, p. 239-56, nov-dez 2008.
- GRÄSER, Y. et al. Molecular markers reveal that population structure of the human pathogen *Candida albicans* exhibits both clonality and recombination. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 22, p. 12473-7, out 1996.
- GUO, S.; ZHONG, S.; ZHANG, A. Privacy-preserving Kruskal-Wallis test. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 112, n. 1, p. 135-45, out 2013.
- GUPTA A.K, V. S. G., Shear N. H. Confirmatory Testing Prior to Initiating Onychomycosis Therapy. **J Cutan Med Surg**, v. 22, n. 2, p. 129-141, 2018.
- GUPTA, A. K.; DAIGLE, D.; FOLEY, K. A. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. **Skin Appendage Disord**, v. 1, n. 2, p. 74-81, set 2015.
- GUPTA, A. K.; FOLEY, K. A. Evidence for biofilms in onychomycosis. **G Ital Dermatol Venereol**, v. 154, n. 1, p. 50-55, fev 2019.

- GUPTA, A. K.; FOLEY, K. A.; VERSTEEG, S. G. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1-2, p. 127-141, fev 2017.
- GUPTA, A. K. et al. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 23, n. 3, p. 256-62, mar 2009.
- GUPTA, A. K. et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. **Int J Dermatol**, p. 1-12, dez 2018.
- GUPTA, A. K. et al. Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. **Pediatr Dermatol**, jun 2018.
- GUPTA, A. K.; NAKRIEKO, K. A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments. **Br J Dermatol**, v. 172, n. 1, p. 74-80, jan 2015.
- GUPTA, A. K.; PAQUET, M.; SIMPSON, F. C. Therapies for the treatment of onychomycosis. **Clin Dermatol**, v. 31, n. 5, p. 544-54, set-out 2013.
- GUPTA, A. K.; RYDER, J. E.; SUMMERBELL, R. C. Onychomycosis: classification and diagnosis. **J Drugs Dermatol**, v. 3, n. 1, p. 51-6, jan-fev 2004.
- GUPTA, A. K.; VERSTEEG, S. G.; SHEAR, N. H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. **J Cutan Med Surg**, v. 21, n. 6, p. 525-539, nov/dez 2017.
- _____. Confirmatory Testing Prior to Initiating Onychomycosis Therapy Is Cost-Effective. **J Cutan Med Surg**, v. 22, n. 2, p. 129-141, mar-abr 2018.
- _____. A practical application of onychomycosis cure - combining patient, physician and regulatory body perspectives. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 33, n. 2, p. 281-287, fev 2019.
- GUPTA, A. K. et al. A Practical Guide to Curing Onychomycosis: How to Maximize Cure at the Patient, Organism, Treatment, and Environmental Level. **Am J Clin Dermatol**, v. 20, n. 1, p. 123-133, fev 2019.
- HA, S. J. et al. Weight change and risk of onychomycosis: A nationwide cohort study in Korea. **J Am Acad Dermatol**, v. 78, n. 3, p. 613-614, mar 2018.
- HANEKE, E. Anatomy of the nail unit and the nail biopsy. **Semin Cutan Med Surg** v. 34, p. 95-100, 2015.
- HANNA, S. et. al. Clinical Insights About Onychomycosis and Its Treatment: A Consensus. **J Drugs Dermatol**, v. 17, n. 3, p. 253-262, 2018.
- HAY, R. J.; BARAN, R. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. **J Am Acad Dermatol**, v. 65, n. 6, p. 1219-27, dez 2011.

HEITMAN, J. Sexual reproduction and the evolution of microbial pathogens. **Curr Biol**, v. 16, n. 17, p. R711-25, set 5 2006.

_____. Evolution of eukaryotic microbial pathogens via covert sexual reproduction. **Cell Host Microbe**, v. 8, n. 1, p. 86-99, jul 2010.

_____. Microbial Pathogens in the Fungal Kingdom. **Fungal Biol Rev**, v. 25, n. 1, p. 48-60, mar 2011.

JACOBS, A. E. Oral treatment of onychomycosis of the toe nails; comparison of cost effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. **Ned Tijdschr Geneesk**, v. 139, n. 17, p. 904-5, abr 1995.

JANSEN, R.; REDEKOP, W. K.; RUTTEN, F. F. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: an analysis of based on results from the L.I.ON. study. Lamisil versus Itraconazole in Onychomycosis. **Pharmacoeconomics**, v. 19, n. 4, p. 401-10, 2001.

JENSEN, J. C. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). **Clin Exp Dermatol**, v. 14, n. 2, p. 110-3, mar 1989.

KAPPE, R. Antifungal activity of the new azole UK-109 496 (voriconazole): addition and clarification. **Mycoses**, v. 44, n. 9-10, p. 432, nov 2001.

KLAFKE, G. B. et al. Analysis of the role of nail polish in the transmission of onychomycosis. **An Bras Dermatol**, v. 93, n. 6, p. 930-931, Nov/Dec 2018.

KREIJKAMP-KASPERS S, H. K. L., van Driel M. L. Oral Medications to Treat Toenail Fungal Infection. **JAMA**, v. 319, n. 4, p. 397-398, 2018.

LEAL, C., POMY, CPK, ALMEIDA, JC, MELO, RPB, SANTOS, AS, LIMA, DCV, PINHEIRO JÚNIOR, JW, MOTA, RA. Padronização de multiplex PCR para detecção de dermatófitos em pelos e crostas de cães e gatos. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 38, n. 9, p. 1824-1828, 2018.

LEYDEN, J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. **J Am Acad Dermatol**, v. 38, n. 5, p. 42-47, 1998.

LINDEMANN, D. M. et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Voriconazole and Itraconazole in Healthy Cottonmouths (*Agkistrodon Piscivorus*) and Massasauga Rattlesnakes (*Sistrurus Catenatus*) with Snake Fungal Disease. **J Zoo Wildl Med**, v. 48, n. 3, p. 757-766, set 2017.

LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Part II: Onychomycosis: Treatment and Prevention of Recurrence. **J Am Acad Dermatol**, jun 27 2019.

_____. Part I: Onychomycosis: Clinical Overview and Diagnosis. **J Am Acad Dermatol**, Jun 27 2019.

MADDY, A. J.; TOSTI, A. Hair and nail diseases in the mature patient. **Clin Dermatol**, v. 36, n. 2, p. 159-166, Mar - abr 2018.

MARTINEZ-ROSSI, N. M.; PERES, N. T.; ROSSI, A. Pathogenesis of Dermatophytosis: Sensing the Host Tissue. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1-2, p. 215-227, fev 2017.

METIN, B.; HEITMAN, J. Sexual Reproduction in Dermatophytes. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1-2, p. 45-55, fev 2017.

MINATI M, P. P., et al. An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 71, n. 4, p. 262-266, 2005.

MONOD, M. Revision of the dermatophyte species and the nomenclature of these fungi. **Rev Med Suisse** v. 13, p. 703-708, 2017.

MONOD, M.; MEHUL, B. Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 1, Fev 2019.

NARAYANAN, G.; NATH, S. R. Disseminated Fusarium fungemia in a Patient With Acute Myeloid Leukemia. **Mayo Clin Proc**, v. 91, n. 4, p. 542-3, Abr 2016.

NENOFF P, R. D., Kruger C, Grob H, Mugisha P, P. Mayser AS. Tropical and travel-related dermatomycoses. Part 2: cutaneous infections due to yeasts, moulds, and dimorphic fungi. **Hautarzt** n. 66, p. 522-532, mar 2015.

NEUMANN, H. A. Oral treatment of onychomycosis of the toe nails; comparison of cost effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. **Ned Tijdschr Geneeskd**, v. 139, n. 26, p. 1350-1, jul 1995.

NICOLETTI, P. et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. **Gastroenterology**, v. 152, n. 5, p. 1078-1089, abr 2017.

PERES NTA, F. C., Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatophytes- Host-pathogen interaction and antifungal resistance. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 5, p. 657-67, 2010.

PEREZ, A. Terbinafine: broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. **Mycoses**, v. 42 Suppl 2, p. 111-114, Dez 1999.

PFALLER, M. A. et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 4, p. 1032-1037, 2002.

PIRACCINI, B.; ALESSANDRINI, A. Onychomycosis: A Review. **Journal of Fungi**, v. 1, n. 1, p. 30-43, 2015.

PURIM, K. S.; BORDIGNON, G. P.; QUEIROZ-TELLES, F. Fungal infection of the feet in soccer players and non-athlete individuals. **Rev Iberoam Micol**, v. 22, n. 1, p. 34-8, Mar 2005.

REYNOLDS, T.; FINK, G. Bakers' Yeast, a Model for Fungal Biofilm Formation. **Science**, 291(5505). p. 878-881 fev 2001.

RIBEIRO, C. S. et al. Descriptive study of onychomycosis in a hospital in Sao Paulo. **Braz J Microbiol**, v. 46, n. 2, p. 485-92, jun 2015.

ROSS, C. L. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to terbinafine. **Dermatol Ther**, v. 31, n. 4, p. e12617, jul 2018.

SALO, H.; PEKURINEN, M. Cost effectiveness of oral terbinafine (Lamisil) compared with oral fluconazole (Diflucan) in the treatment of patients with toenail onychomycosis. **Pharmacoeconomics**, v. 20, n. 5, p. 319-24, 2002.

SANTOS, L. R. **Tratamento da Tinea Ungueum com Itraconazol, comparação entre dois esquemas terapêuticos**. 72 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1995.

SCHATZ F, B. M., Dobrowolski E, Effendy I, Haberl H, Mensing H, Weidinger G, Stütz A. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. **Clin Exp Dermatol**, v. 20, n. 5, p. 377-83, 1995.

SCHER, R. K. et al. The Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Onychomycosis. **Semin Cutan Med Surg**, v. 32, p. S2-4, 2013.

SEGAL, R. et al. Onychomycosis in Israel: epidemiological aspects. **Mycoses**, v. 58, n. 3, p. 133-9, mar 2015.

SHAPIRO L.E, S. N. H. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. **J Am Acad Dermatol**, v. 47, p. 467-484, 2002.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS TREATMENT. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 57 Suppl 19, p. 31-7, Sep 2015.

SMITH, E. B. History of antifungals. **J Am Acad Dermatol**, v. 23, n. 4, p. 776-78, 1990.

SUMMERBELL, R. C. et al. Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of nondermatophytes. **Med Mycol**, v. 43, n. 1, p. 39-59, fev 2005.

TAKAHATA, Y. et al. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day for a week). **Mycoses**, v. 52, n. 1, p. 72-6, jan 2009.

TREVISAN, F. **Clipping ungueal na onicomicose e sua correlação com achados de**

cultura . 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Incidência de Transtornos Mentais no Mundo**. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org> 2019>. Acesso em :28/04/2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Life Spectancy Situation**. Em <https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/. 2019 > Acesso em: abril/ 2019.

VEASEY, J. V. et al. Descriptive analysis of mycological examination of patients with onychomycosis treated in private practice. **An Bras Dermatol**, v. 92, n. 1, p. 134-136, jan-feb 2017.

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

VLAHOVIC, T. C. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. **Clin Podiatr Med Surg**, v. 33, n. 3, p. 305-18, jul 2016.

WARSHAW, E. M. et al. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, n. 4, p. 578-84, out 2005.

WERNER, B.; ANTUNES, A. Microscopic examination of normal nail clippings. **Dermatol Pract Concept**, v. 3, n. 3, p. 9-14, 2013.

WERNER, B.; FONSECA, G. P.; SEIDEL, G. Microscopic nail clipping findings in patients with psoriasis. **Am J Dermatopathol**, v. 37, n. 6, p. 429-39, jun 2015.

YUE, X. et al. An ultrastructural study of *Trichophyton rubrum* induced onychomycosis. **BMC Infect Dis**, v. 15, p. 532, nov 17 2015.

ZAITZ, C. C., I.; MARQUES, S.A.; RUIZ, L.R.B.; FRAMIL, V.M.S. **Compêndio de micologia médica**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

A pesquisadora envolvida com o referido projeto é: ANAROSA BARBOSA SPRENGER, MÉDICA DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DA SANTA CASA DE CURITIBA e com ela poderei manter contato pelos telefones: 41-3029-7510 ou 41-9184-0015

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para o CEP PUCPR (41) 3271-2292 ou mandar um *email* para nep@pucpr.br

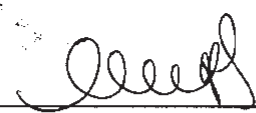
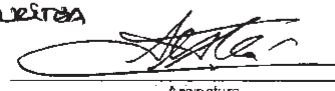
Curitiba, ___ de _____ de

ASSINATURA DO PACIENTE

ANAROSA BARBOSA SPRENGER
CRM 14165 - PR

ANEXO 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: ESTUDO SOBRE O USO DE TERBINAFINA NA DOSE DE 500 mg/ DIA DURANTE 7 DIAS A CADA 3 MESES E DE DOSES CONVENCIONAIS DE TERBINAFINA PARA O TRATAMENTO DE ONICOMICOSE		2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 60	
3. Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: ANAROSA BARBOSA SPRENGER			
6. CPF: 648.636.438-34		7. Endereço (Rua, n.º): AGUA VERDE 1475 AGUA VERDE 1001 CURITIBA PARANA 80620200	
8. Nacionalidade: BRASILEIRA		9. Telefone: (41) 3244.3519	10. Outro Telefone:
11. Email: asprenger@uoi.com.br			
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 09 / 11 / 2012		Assinatura: 	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE CURITIBA		14. CNPJ: 76.613.835/0001-89	15. Unidade/Orgão:
16. Telefone:		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: SÉRGIO FONSECA TARE		CPF: 000.080.649-53	
Cargo/Função: CHEFE DO DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA DA SANTA CASA DE CURITIBA			
Data: 05 / 02 / 2013		Assinatura: 	

ANEXO 2: VALORES CONSIDERADOS NORMAIS NOS EXAMES LABORATORIAIS


EXAME	VALORES CONSIDERADOS NORMAIS
ASPARTATO AMINO TRANSFERASE (TGO)	5 a 40 U/L
ALANINA AMINO TRANSFERASE (TGP)	7 a 56 U/L
GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GAMA GT)	Homem: 07 a 60 U/L; Mulher: 05 a 43 U/L.
BILIRRUBINAS	Bilirrubina total: 0,20 a 1,00 mg/dL; Bilirrubina direta: 0,00 a 0,20 mg/dL; Bilirrubina indireta: 0,20 a 0,80 mg/dL
TEMPO DE ATIVIDADE DA PROTROMBINA	11,1 a 13,2 segundos Homens: 62 A 203 U/L
FOSFATASE ALCALINA	Mulheres: 56 A 142 U/L
URÉIA	16-40 mg/dL
CREATININA	0,6-1,2 mg/dL

ANEXO 3: COMPROVANTE DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO



Article

A Week of Oral Terbinafine Pulse Regimen Every Three Months to Treat all Dermatophyte Onychomycosis

Anarosa B. Sprenger ^{1,*}, Katia Sheylla Malta Purim ², Flávia Sprenger ³ and Flávio Queiroz-Telles ⁴ 

¹ Santa Casa de Curitiba Hospital, Clinic of Diseases and Surgery of the Nail Apparatus, Department of Dermatology, Praça Rui Barbosa, 694, 80.010-030 Curitiba, Brazil

² Hospital de Clínicas de Curitiba—Universidade Federal do Paraná (UFPR), Clinic of Dermatology, Rua General Carneiro, 181, 80.060-900 Curitiba, Brazil

³ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro, 181, 80.060-900 Curitiba, Brazil

⁴ Hospital de Clínicas de Curitiba—Paraná Federal University (UFPR), Department of Public Health, Rua General Carneiro, 181, 80.060-900 Curitiba, Brazil

* Correspondence: ana@anarosasprengr.com.br

Received: 21 August 2019; Accepted: 3 September 2019; Published: 4 September 2019



Abstract: Terbinafine has proved to treat numerous fungal infections, including onychomycosis, successfully. Due to its liver metabolization and dependency on the cytochrome P450 enzyme complex, undesirable drug interaction are highly probable. Additionally to drug interactions, the treatment is long, rising the chances of the appearance of side effects and abandonment. Pharmacokinetic data suggest that terbinafine maintains a fungicidal effect within the nail up to 30 weeks after its last administration, which has aroused the possibility of a pulse therapy to reduce the side effects while treating onychomycosis. This study's goal was to evaluate the effectiveness of three different oral terbinafine regimens in treating onychomycosis due to dermatophytes. Sixty-three patients with onychomycosis were sorted by convenience in three different groups. Patients from group 1 received the conventional terbinafine dose (250 mg per day for 3 months). Group 2 received a monthly week-long pulse-therapy dose (500 mg per day for 7 days a month, for 4 months) and group 3 received a 500 mg/day dose for 7 days every 3 months, totaling four treatments. There were no statistical differences regarding the effectiveness or side effects between the groups. Conclusion: A quarterly terbinafine pulse regimen can be a possible alternative for treating onychomycosis caused by dermatophytes.

Keywords: administration; allylamines/terbinafine; Arthrodermataceae/drug effects; drug compounding; humans; onychomycosis; oral; antifungal agents/administration; dosage/adverse effects/pharmacology

1. Introduction

Onychomycosis due to dermatophytes, yeasts, and non-dermatophyte molds comprises 50% of all cases of nail disease [1]. Known individual risk factors for its development are nail trauma, age, smoking, immunosuppression, obesity, psoriasis, and other causes of onychodystrophy, peripheral arterial disease, and diabetes mellitus [2–6]. Male patients have been reported to have more severe and chronic onychomycosis [7].

The susceptibility to onychomycosis is inherited and it is often observed among family members. Some studies revealed the existence of polymorphisms in genes of the major histocompatibility

complex related to higher susceptibility to onychomycosis from dermatophytes, particularly haplotypes HLA-DR8 and HLA-DR1 [8–11]

The estimated global prevalence of onychomycosis is 5.5% [12]. More than 60% of these infections are caused by dermatophytes, mainly *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, and *Microsporum spp.* The remaining infections can be due non-dermatophyte molds, predominantly *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium*, *Fusarium sp.p.*, *Alternaria alternata*, and *Neoscytalidium spp.*, or to yeasts, such as *Candida albicans* [13].

Trauma caused by shoes produces toenail changes, especially in people with orthopedic changes that cause faulty poor adaptation of the feet in shoes, that are identical to some onychomycosis at the time of clinical presentation [14]. Most toenails abnormalities are, in fact, due to the pressure exerted by shoes and not by fungi. It has already been observed that the presence of non-dermatophyte molds in a dystrophic nail could be considered a secondary niche of colonization in a nail previously damaged by trauma, rather than onychomycosis [15].

Aside from the high prevalence, onychomycosis has therapeutic challenges. The available therapeutic arsenal is not vast, and there are high rates of resistance and recurrence, making it a noteworthy public health issue [16,17].

Topical and oral antifungals are the treatment options for onychomycosis. Topical therapy is used in children and adults with mild to moderate onychomycosis or for single affected digits. Ciclopirox and amorolfine are the most used topical agents, and recently, tavaborole and efinaconazole have been introduced in North America [18–20].

FDA-approved oral treatment for onychomycosis includes terbinafine and itraconazole, and fluconazole is used off-label. Due to fewer collateral effects and higher cure rates, terbinafine is usually preferred over itraconazole [21]. The standard dosage is 250 mg per day for 6 weeks for fingernails or 12 weeks for toenails. [22]. Some pharmacokinetic studies have shown that terbinafine can be detected in the nail plate in concentrations above the minimal inhibitory concentrations for dermatophytes and other fungi 36 weeks post-treatment [23–25]. Pulse regimens have been proposed to reduce the side effects and risks of interaction with other medication. Most studies have shown a superior efficacy of terbinafine compared to itraconazole pulse regimens and similar efficacy compared to a conventional terbinafine dose [26,27].

The standard dose for a terbinafine pulse regimen is 500 mg per day for 7 days a month, twice or three times for fingernails and three to four times for toenails [28].

Zaias and Rebell [29] have described considerable terbinafine efficacy utilizing a quarterly pulse therapy regimen for the treatment of distal subungual onychomycosis (DSO) caused by *T. rubrum*.

We performed an open non-randomized study in which standard terbinafine regimens were compared with a pulse terbinafine regimen of 500 mg/day for 7 days every 3 months to treat onychomycosis caused by dermatophytes.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

In total, we included 63 patients (34 women, 29 men) aged between 24 and 70 years who had visited the Dermatology Outpatient's Clinic at Santa Casa de Curitiba Hospital between August 2013 and July 2016. Those aged 18 years or older and diagnosed with dermatophyte onychomycosis based on clinical manifestations and confirmed using mycological culture were eligible to participate. Patients with less than 25% of the nail affected by the disease, liver or kidney impairment, pregnant or lactating were excluded. All participants signed an informed consent term.

Two measurements were taken of infected nails before, during the appointments, and at the end of each group treatment. The first one was the length of the nail plate from the free edge to the proximal nail fold, and the second one was the length of the visible fungal-infected portion. The percentage of the compromised nail was then calculated.

Data concerning age, sex, occupation, sport activities, comorbidities, and concomitant use of medications were recorded. Patients were divided into three groups, according to their order of attendance.

In Group 1, 20 patients received continuous 250 mg terbinafine for 3 months. In Group 2, 21 patients received a terbinafine 500 mg monthly pulse regimen, for 4 months. In Group 3, 22 patients received terbinafine 500 mg/day for 7 days, every 3 months and completed four pulse regimens.

Patients of Group 1 were asked to attend the hospital monthly. Patients of Group 2 had appointments every 2 months. Patients of Group 3 attended the hospital every 3 months. During the appointments, all patients were examined, questioned concerning any possible side effects, and received a new supply of terbinafine containing 28 tablets.

Mycological cultures were provided for all patients who completed the study.

2.2. Evaluation of Therapeutic Response

The degrees of improvement were classified as follows: total cure (TC), clinical disease-free nail and a negative mycological culture; mycological cure (MC), <25% of nail impairment and a negative mycological culture; clinical improvement (CI), <25% of nail impairment and a positive mycological culture; therapeutic failure (TF), unchanged clinical examination or worsening and a positive mycological culture.

2.3. Statistical Methodology

For the quantitative variables, a comparison between treatments was undertaken using a Kruskal–Wallis non-parametric test, suitable for the analysis of independent samples and variables with interval measurements without normal distribution [30]. For the group comparisons, in relation to the categorical variables, a non-parametric chi-square test was applied. In all tests, a *p* value of 5% was considered statistically significant.

2.4. Demographic Characteristics

Table 1 shows the patients' demographic characteristics. A possible occupational relationship refers to occupations that may lead to greater exposure to fungi on the feet or hands, such as those requiring the use of safety shoes and those in which patients had been exposed to humidity, heat, or trauma. Sport activities were also considered, as trauma is a relevant factor in the speed of growth of a nail plate and, therefore, in the recovery of infected nails. Gender, age, previous treatments, which are also relevant factors in a treatment response, were evaluated, as was the concomitant use of other medications that can interact with terbinafine [31].

Table 1. Demographic characteristics (*n* = 63).

Demographic Characteristics	Group 1	Group 2	Group 3	Total
1. Age				
Average	47	48	48.27	47.78
n	20	21	22	63
Minimum	26	27	24	24
Maximum	67	70	70	70
2. Sex				
Female (%)	12 (60.00%)	12 (57.14%)	10 (45.45%)	34
Male (%)	8 (40.00%)	9 (42.86%)	12 (54.55%)	29
Total	20	21	22	63
3. Occupation (%)				
Possible occupational relationship	6 (30.00%)	9 (42.86%)	5 (22.73%)	20
No possible occupational relationship	14 (70.00%)	12 (57.14%)	17 (77.27%)	43
Total	20	21	22	63

Table 1. Cont.

Demographic Characteristics	Group 1	Group 2	Group 3	Total
4. Previous Treatment				
No (%)	18 (90.00%)	19 (90.48%)	22 (100%)	59
Yes (%)	2 (10.00%)	2 (9.52%)	0 (0.00%)	4
Total	20	21	22	63
5. Sports Activities (%)				
None (%)	9 (45.00%)	17 (80.95%)	17 (77.27%)	43
Effect on the feet (%)	2 (10.00%)	2 (9.52%)	0 (0.00%)	4
No effect on the feet (%)	9 (45.00%)	2 (9.52%)	5 (22.73%)	16
Total	20	21	22	63
6. Use of Medicines				
No interaction (%)	14 (70.00%)	19 (90.48%)	18 (81.82%)	51
Antidepressants (%)	4 (20.00%)	1 (4.76%)	1 (4.55%)	6
Beta-blockers (%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	2
Immunosuppressants (%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1
>1 Possible interaction (%)	0 (0.00%)	1 (4.76%)	2 (9.09%)	3
Total	20	21	22	63
7. Comorbidities				
None (%)	13 (65.00%)	15 (71.43%)	16 (72.73%)	44
Diabetes (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	1
Obesity (%)	1 (5.00%)	1 (4.76%)	1 (4.55%)	3
Hypothyroidism (%)	2 (10.00%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)	3
Depression (%)	2 (10.00%)	3 (14.29%)	1 (4.55%)	6
Immunodeficiency (%)	1 (5.00%)	1 (4.76%)	1 (4.55%)	3
>1 Comorbidities (%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	3
Total	20	21	22	63

The isolated fungi in the mycological cultures were *Trichophyton sp*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, and *Microsporium gypseum* (Table 2).

Table 2. Isolated fungi (n = 63).

Fungus	Group 1	Group 2	Group 3	Total
<i>Trichophyton sp</i> (n, %)	15 (75.00%)	13 (61.90%)	12 (54.55%)	40
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (n, %)	2 (10.00%)	4 (19.05%)	5 (22.73%)	11
<i>Trichophyton rubrum</i> (n, %)	3 (15.00%)	4 (19.05%)	4 (18.18%)	11
<i>Microsporium gypseum</i> (n, %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	1
Total	20	21	22	63

The hallux was the most affected nail (n = 43) in all three groups, followed by the 4th, 5th, and 3rd toenail and the thumbnail (n = 20). There was no significant difference among the groups regarding the distribution of affected fingers or toenails (Figure 1).

According to the clinical classification proposed by Baran and Hay [32], most patients were identified with a distal lateral subungual onychomycosis (DLSO) with subungual onycholysis (n = 35), followed by DLSO with subungual hypertrophy (n = 25), total dystrophic onychomycosis (TDO) (n = 7), proximal subungual onychomycosis (PSO) (n = 3), and superficial onychomycosis (SO) with deep invasion (n = 1). Nine patients had more than one nail type of onychomycosis in different nails; therefore, for the clinical classification, the sample included 71 affected nails (Figure 2).

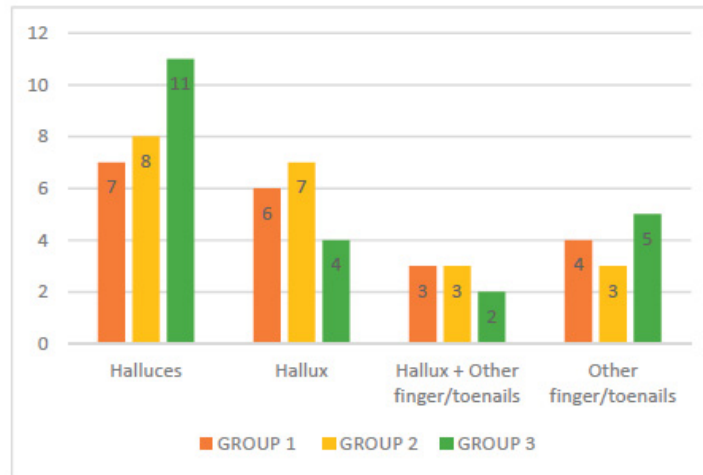


Figure 1. Toenails and fingernails affected ($n = 63$). Nail disease distribution according to groups before the treatment.

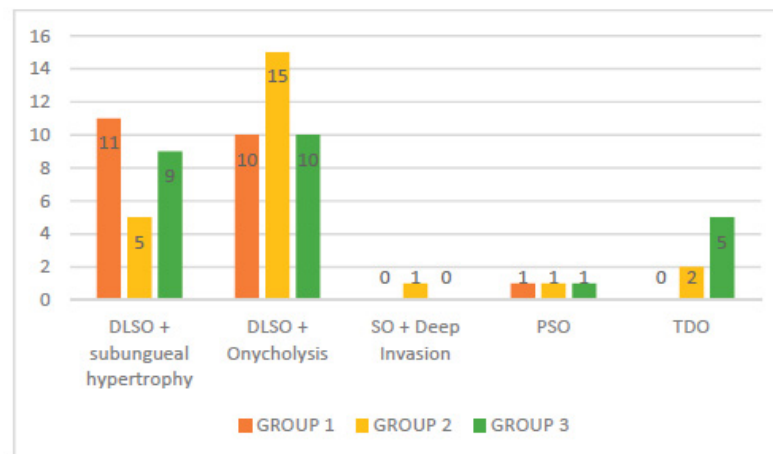


Figure 2. Clinical classification according to groups ($n = 71$). Clinical classification according to groups before the treatment. DLSO + subungual hypertrophy: distal lateral subungual onychomycosis with subungual hypertrophy; DLSO + Onycholysis: distal lateral subungual onychomycosis with onycholysis; SO + Deep Invasion: superficial onychomycosis with deep invasion; PSO: proximal subungual onychomycosis; TDO: total dystrophic onychomycosis.

3. Results

In total, 43 patients completed the study comprising 14, 14, and 15 patients in Groups 1, 2, and 3, respectively. Thirteen (92.86%), 10 (71.43%), and 13 (86.67%) patients from groups 1, 2, and 3, respectively, presented with TC, MC, or CI (Figure 3).

After applying the chi-square test, no significant difference was observed between the groups ($p = 0.280$) concerning the response to terbinafine. However, among the patients who finished the study, the majority (83.72%, $p = 0.001$) showed at least one degree of improvement (TC, MC, or CI).

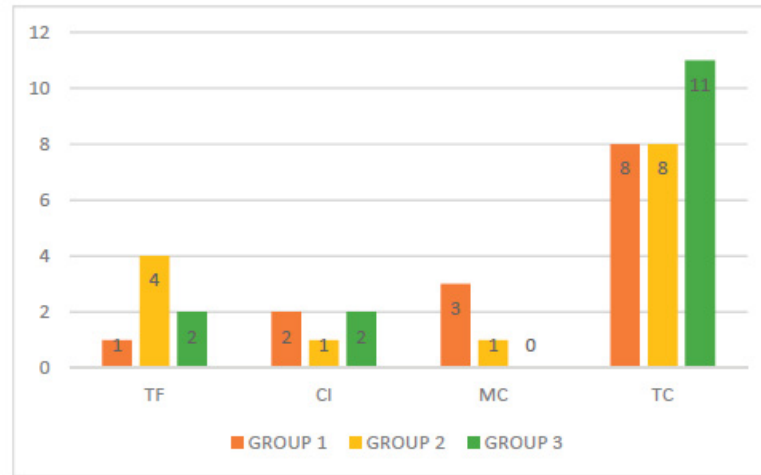


Figure 3. Response to terbinafine ($n = 43$). TF: therapeutic failure; CI: clinical improvement; MC: mycological cure; TC: total cure.

3.1. Relationship between Treatment Results, Affected Nails, Clinical Classification, Presence of Comorbidities, Use of Medications, and Isolated Fungi

Table 3 shows clinical and microbiological data, such as treatment results, affected nails, clinical classification, presence of comorbidities, use of medications, and isolated fungi for all participants that finished the study.

Table 3. Treatment results, affected nails, clinical classification, comorbidities, use of medications, and isolated fungi. TC: total cure, MC: mycological cure, CI: clinical improvement, TF: therapeutic failure.

Result	Fingernails/Toenails	Clinical Classification	Comorbidities	Medications	Isolated Fungi
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux + 4th left toenail	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Halluces	DLSO + hypertrophy	depression	antidepressant	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	DLSO + hypertrophy	depression	antidepressant	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. rubrum</i>
TC	Right hallux	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>
TC	Left hallux	DLSO + onycholysis	hypothyroidism	0	<i>T. rubrum</i>
MC	Halluces	DLSO + onycholysis	obesity + depression	antidepressant	<i>Trichophyton sp</i>
MC	Right hallux	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>
MC	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
CI	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
CI	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton rubrum</i>
TF	Right hallux	DLSO + hypertrophy	hypothyroidism	0	<i>T. rubrum</i>
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	depression	0	<i>T. mentagrophytes</i>
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	hypothyroidism	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	4th Right fingernail	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Halluces	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. rubrum</i>
TC	Halluces	DLSO + onycholysis	depression	antidepressant	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Left hallux	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	HIV	antiretrovirals	<i>Trichophyton sp</i>
MC	Left hallux	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
CI	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>
TF	Right hallux + 2nd left toenail	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. rubrum</i>
TF	Halluces	PSO + SO	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TF	Halluces	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>
TF	Halluces	DLSO + hypertrophy + DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux + 3rd left toenail	DLSO + hypertrophy	depression	antidepressant	<i>T. mentagrophytes</i>
TC	2nd right + 3rd left toenails	TDO	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	TDO	obesity	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	2nd right toenail	DLSO + onycholysis + TDO	obesity + depression	antidepressant	<i>T. rubrum</i>
TC	Left hallux	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton sp</i>

Table 3. Cont.

Result	Fingernails/Toenails	Clinical Classification	Comorbidities	Medications	Isolated Fungi
TC	Left hallux	DLSO + onycholysis + TDO	diabetes	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Right hallux	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. rubrum</i>
TC	2nd right + 2nd left toenails	TDO	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TC	2nd right toenail	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
CI	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
CI	3rd right + 3rd left toenail	DLSO + hypertrophy	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>
TF	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>Trichophyton sp</i>
TF	Halluces	DLSO + onycholysis	0	0	<i>T. mentagrophytes</i>

There was no significant difference in the treatment results concerning the affected nails ($p = 0.750$), clinical classification ($p = 0.580$), presence of comorbidities ($p = 0.730$), use of medications ($p = 0.660$), and the isolated fungi ($p = 0.770$).

3.2. Dropouts and Side Effects

Twenty patients did not complete the study, five (7.93%) of them because of side effects. The other 15 (23.90%) patients dropped out for personal reasons.

The most observed side effects were gastralgia (Group 2, $n = 4$, Group 3, $n = 1$) and cutaneous rash (Group 1, $n = 1$). None of these patients had comorbidities or used medications that could interact with terbinafine. (Table 4).

Table 4. Dropouts and side effects.

Side Effects/Dropout	Group 1	Group 2	Group 3	Total
None	14 (70.00%)	14 (66.67%)	15 (68.18%)	43
Gastralgia	0 (0.00%)	3 (14.28%)	1 (4.55%)	4
Cutaneous rash	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1
Did not complete (personal reasons)	5 (25.00%)	4 (19.05%)	6 (27.27%)	15
Total	20	21	22	63

4. Discussion

Since its introduction, terbinafine has been considered more effective than other antifungals available to treat dermatophytosis [33–36].

Undesirable side effects have been associated with terbinafine use, especially during a long treatment period, including gastrointestinal side effects, cutaneous rash, headache, myalgia, and, rarely, hepatotoxicity, drug-induced lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, alopecia, and psoriasis [37–40].

Terbinafine is metabolized in part by the cytochrome P450 isoenzymes, particularly CYP2D6, which explains the lower rates of drug interactions in comparison with other anti-fungal agents [41,42]. Terbinafine is contraindicated in patients with allergy to terbinafine or in patients with liver dysfunction and it may be used with caution with selective serotonin reuptake inhibitors, C1 antiarrhythmics, and monoaminoxidase inhibitors [43,44]. Seven patients that completed this study used antidepressants, six of them presented with TC, and one with MC.

Some studies have shown terbinafine presence in nails in concentrations above the minimal inhibitory concentrations of 0.0015–0.01 mg/ml for dermatophytes and 0.06–0.025 mg/ml for other fungi, e.g., *Aspergillus* species, for more than 36 weeks post-treatment and high plasmatic levels 12 weeks after the beginning of treatment [16,20,25,33,45]. The use of terbinafine for onychomycosis has been compared with that of other anti-fungal agents, especially itraconazole, or even with terbinafine itself in different types of regimens associated or not with a topical treatment. Most studies have focused on the administration of terbinafine doses between 250 and 500 mg per day for 3 or 4 months or on intermittent therapy involving 4 weeks of terbinafine followed by a 4-week period off terbinafine, and then additional 4 weeks of terbinafine treatment [46,47].

This study aimed to determine whether a longer drug interval period could result in effectiveness rates similar to or higher than those described for other regimens (of approximately 57%) in previous studies [48,49] and also if the proposed regimen can be more economical. The demographic variables in our study were similar to those in other terbinafine comparative studies [7,28,50]. The three groups showed similar TC, MC, and CI rates.

Compared to the Zaias and Rebell's study [29], which described efficacy using a 250 mg quarterly terbinafine regimen pulse for onychomycosis caused by *T. rubrum*, in our study, two patients of Group 3 (13.33%) had TC and one patient (6.66%) had clinical improvement of onychomycosis caused by *T. mentagrophytes*. We opted for the 500 mg quarterly dose in order to compare the efficacy with that of the standard 500 mg monthly dose used in most of the published studies based on pulse regimens. In addition, this is the terbinafine dose of pulse regimen utilized in Brazil. Further studies with a more significant number of participants are necessary to compare the effectiveness of the trimester schemes of oral terbinafine in the treatment of all types of dermatophyte onychomycosis.

Treatment outcomes for onychomycosis can also vary according to age, clinical presentation, comorbidities, and the use of medications that may interact with antifungal treatments [32,51,52]. DLSO with hypertrophy with or without dermatophytoma, PSO, and TDO can be more resistant to treatment. SO may be difficult to treat if associated with immunodeficiency [53,54]. This study did not reveal significant differences between the outcomes and the clinical presentation, the presence of comorbidities, or the concomitant use of medications, probably because of the limited number of participants.

The asymmetric gait nail unit syndrome (AGNUS), firstly described by Zaias et al. in 2012, is caused by repetitive toe trauma in a closed shoe in patients with asymmetric walking due to orthopedic abnormalities. The resulting nail changes can undoubtedly be clinically identical to onychomycosis [55]. In our study, the possible orthopedic abnormalities were not evaluated, but cultures were performed before and after the treatment, confirming that all participants had onychomycosis. In future onychomycosis studies, the evaluation of the concomitant presence of AGNUS can be useful, since it can change the clinical classification and the cure criteria.

As life expectancy is increasing globally, it is common for patients with onychomycosis to present with comorbidities and take more than one long-term medication [36,56–59]. As the speed of nail growth decreases with age, terbinafine is a good treatment option because it can enhance the speed of growth in the nail plate; therefore, the portion of compromised nail plate grows faster to the free edge and can be eliminated through cutting [58,60,61]. All groups in this study comprised some patients with comorbidities. The most common were depression ($n = 7$), obesity ($n = 5$), hypothyroidism ($n = 3$), diabetes ($n = 1$), and HIV active infection ($n = 1$). Only one patient with a comorbidity, who had hypothyroidism, presented with TF.

The pulse regimen therapy (groups 2 and 3) had the lowest cost of treatment. Group 1 used a total of 84 tablets, while groups 2 and 3 used 56 tablets each. The quarterly pulse regimen had the same cost compared to the conventional terbinafine pulse regimen but might be more financially appealing since patients are required to purchase a second terbinafine supply only six months after the start of treatment [48,62,63].

The long drug rest interval may compromise adherence to treatment due to patients forgetting the quarterly dose, which is an issue that can be addressed through counseling patients, family members responsible for them, or, eventually, caregivers of elderly persons using a simple reminder message recorded on their cell phone [64].

5. Conclusions

Despite the limited sample, a pulse therapy regimen using terbinafine 500 mg per day for a week every three months was found to be a potentially useful alternative in the treatment of onychomycosis by dermatophytes. Further studies involving a more significant number of patients are necessary to confirm the effectiveness of this treatment regimen.

Author Contributions: Conceptualization, Methodology, Validation, Resources: A.B.S.; Data Curation, Original Draft Preparation and Writing: A.B.S. and F.S.; Writing, Review & Editing: A.B.S., K.S.M.P., F.S., and F.Q.-T.; Supervision: K.S.M.P. and Flavio de F.Q.-T.

Funding: The Terbinafine used in this study was donated by Cristália Pharmaceutical Chemical Ltd. This company had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

Acknowledgments: We sincerely thank Nardo Zaias for kindly providing essential references and suggestions for the preparation of this manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

CI	clinical improvement
DLSO	distal lateral subungual onychomycosis
MC	mycological cure
SO	superficial onychomycosis
TC	total cure
TDO	total dystrophic onychomycosis
TF	therapeutic failure
AGNUS	asymmetric gait nail unit syndrome

References

- Smith, E.B. History of antifungals. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1990**, *23*, 776–778. [[CrossRef](#)]
- Neumann, H.A. Oral treatment of onychomycosis of the toe nails; comparison of cost effectiveness of griseofulvin, itraconazole, ketoconazole and terbinafine. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **1995**, *139*, 1350–1351.
- Purim, K.S.; Bordignon, G.P.; Queiroz-Telles, F. Fungal infection of the feet in soccer players and non-athlete individuals. *Rev. Iberoam. Micol.* **2005**, *22*, 34–38. [[CrossRef](#)]
- Purim, K.S.; de Freitas, C.F.; Leite, N. Feet dermatophytosis in soccer player. *An. Braz. Dermatol.* **2009**, *84*, 550–552. [[CrossRef](#)]
- Gupta, A.K.; Versteeg, S.G.; Shear, N.H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J. Cutan. Med. Surg.* **2017**, *21*, 525–539. [[CrossRef](#)]
- Ha, S.J.; Han, K.D.; Song, Y.; Lee, J.H. Weight change and risk of onychomycosis: A nationwide cohort study in Korea. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2018**, *78*, 613–614. [[CrossRef](#)]
- Gupta, A.K.; Daigle, D.; Foley, K.A. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. *Skin Appendage Disord.* **2015**, *1*, 74–81. [[CrossRef](#)]
- Garcia-Romero, M.T.; Granados, J.; Vega-Memije, M.E.; Arenas, R. Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives. *Actas Dermosifiliogr.* **2012**, *103*, 59–62. [[CrossRef](#)]
- Carrillo-Meléndrez, H.; Ortega-Hernández, E.; Granados, J.; Arroyo, S.; Barquera, R.; Arenas, R. Role of HLA-DR Alleles to Increase Genetic Susceptibility to Onychomycosis in Nail Psoriasis. *Skin Appendage Disord.* **2016**, *2*, 22–25. [[CrossRef](#)]
- Abdel-Rahman, S.M. Genetic Predictors of Susceptibility to Dermatophytoses. *Mycopathologia* **2017**, *182*, 67–76. [[CrossRef](#)]
- Gupta, A.K.; Carviel, J.; Shear, N.H. Onychomycosis and Chronic Fungal Disease: Exploiting a Commensal Disguise to Stage a Covert Invasion. *J. Cutan. Med. Surg.* **2018**, *22*, 318–322. [[CrossRef](#)]
- Vlahovic, T.C. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* **2016**, *33*, 305–318. [[CrossRef](#)]
- Lipner, S.R.; Scher, R.K. Part I: Onychomycosis: Clinical Overview and Diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**. [[CrossRef](#)]
- Zaias, N.; Rebell, G.; Casal, G.; Appel, J. The asymmetric gait toenail unit sign. *Skinmed* **2012**, *10*, 213–217.
- Zaias, N.; Rebell, G.; Escovar, S. Asymmetric gait nail unit syndrome: The most common worldwide toenail abnormality and onychomycosis. *Skinmed* **2014**, *12*, 217–223.
- Peres, N.T.; Maranhão, F.C.; Rossi, A.; Martinez-Rossi, N.M. Dermatophytes- Host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An. Braz. Dermatol.* **2010**, *85*, 657–667. [[CrossRef](#)]

17. Gupta, A.K.; Foley, K.A.; Mays, R.R.; Shear, N.H.; Piguët, V. Monotherapy for toenail onychomycosis: A systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* **2019**. [[CrossRef](#)]
18. Gupta, A.K.; Foley, K.A.; Versteeg, S.G. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia* **2017**, *182*, 127–141. [[CrossRef](#)]
19. Gupta, A.K.; Mays, R.R.; Versteeg, S.G.; Shear, N.H.; Friedlander, S.F. Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. *Pediatr. Dermatol.* **2018**, *35*, 552–559. [[CrossRef](#)]
20. Kreijkamp-Kaspers, S.; Hawke, K.L.; van Driel, M.L. Oral Medications to Treat Toenail Fungal Infection. *JAMA* **2018**, *319*, 397–398. [[CrossRef](#)]
21. Dias, M.F.R.G.; Bernardes-Filho, F.; Quaresma-Santos, M.V.P.; Amorim, A.G.D.F.; Schechtman, R.C.; Azulay, D.R. Treatment of superficial mycoses: Review. Part II. *An. Braz. Dermatol.* **2013**, *88*, 937–944. [[CrossRef](#)]
22. Salo, H.; Pekurinen, M. Cost effectiveness of oral terbinafine (Lamisil) compared with oral fluconazole (Diflucan) in the treatment of patients with toenail onychomycosis. *Pharmacoeconomics* **2002**, *20*, 319–324. [[CrossRef](#)]
23. Jensen, J.C. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). *Clin. Exp. Dermatol.* **1989**, *14*, 110–113. [[CrossRef](#)]
24. Schatz, F.; Bräutigam, M.; Dobrowolski, E.; Effendy, I.; Haberl, H.; Mensing, H.; Weidinger, G.; Stütz, A. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin. Exp. Dermatol.* **1995**, *20*, 377–383. [[CrossRef](#)]
25. Leyden, J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1998**, *38*, 42–47. [[CrossRef](#)]
26. Warshaw, E.M.; Fett, D.D.; Bloomfield, H.E.; Grill, J.P.; Nelson, D.B.; Quintero, V.; Carver, S.M.; Zielke, G.R.; Lederle, F.A. Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: A randomized, double-blind, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, *53*, 578–584. [[CrossRef](#)]
27. Takahata, Y.; Hiruma, M.; Shiraki, Y.; Tokuhisa, Y.; Sugita, T.; Muto, M. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day for a week). *Mycoses* **2009**, *52*, 72–76. [[CrossRef](#)]
28. Mishra, M.; Panda, P.; Tripathy, S.; Sengupta, S.; Mishra, K. An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2005**, *71*, 262–266. [[CrossRef](#)]
29. Zaias, N.; Rebell, G. The successful treatment of *Trichophyton rubrum* nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch. Dermatol.* **2004**, *140*, 691–695. [[CrossRef](#)]
30. Guo, S.; Zhong, S.; Zhang, A. Privacy-preserving Kruskal-Wallis test. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2013**, *112*, 135–145. [[CrossRef](#)]
31. Gupta, A.K.; Stec, N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Research* **2019**, *8*. [[CrossRef](#)]
32. Baran, R.; Hay, R.J. New clinical classification for onychomycoses. *J. Mycol. Med.* **2014**, *24*, 247–260. [[CrossRef](#)]
33. Villars, V.; Jones, T.C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)—A new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. *Clin. Exp. Dermatol.* **1989**, *14*, 124–127. [[CrossRef](#)]
34. Gupta, A.K.; Paquet, M.; Simpson, F.C. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin. Dermatol.* **2013**, *31*, 544–554. [[CrossRef](#)]
35. Hanna, S.; Andriessen, A.; Beecker, J.; Gilbert, M.; Goldstein, E.; Kalia, S.; King, A.; Kraft, J.; Lynde, C.; Singh, D.; et al. Clinical Insights About Onychomycosis and Its Treatment: A Consensus. *J. Drugs Dermatol.* **2018**, *17*, 253–262.
36. Gupta, A.K.; Mays, R.R.; Versteeg, S.G.; Piraccini, B.M.; Takwale, A.; Shemer, A.; Babaev, M.; Grover, C.; Di Chiacchio, N.G.; Tabora, P.R.O.; et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int. J. Dermatol.* **2018**, 1–12. [[CrossRef](#)]
37. Bonsmann, G.; Schiller, M.; Luger, T.A.; Stander, S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2001**, *44*, 925–931. [[CrossRef](#)]
38. Cerci, F.; Carvalho, M.; Nihi, F. Erythrodermic psoriasis following terbinafine use. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *74*. [[CrossRef](#)]
39. Branisteanu, D.E.; Ianosi, S.L.; Dimitriu, A.; Stoleriu, G.; Oanta, A.; Branisteanu, D.C. Drug-induced Rowell syndrome, a rare and difficult to manage disease: A case report. *Exp. Ther. Med.* **2018**, *15*, 785–788. [[CrossRef](#)]

40. Ross, C.L.; Shevchenko, A.; Mollanazar, N.K.; Hsu, S.; Motaparthy, K. Acute generalized exanthematous pustulosis due to terbinafine. *Dermatol. Ther.* **2018**, *31*, e12617. [CrossRef]
41. Shapiro, L.E. SNH Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2002**, *47*, 467–484. [CrossRef]
42. Nicoletti, P.; Aithal, G.P.; Bjornsson, E.S.; Andrade, R.J.; Sawle, A.; Arrese, M.; Barnhart, H.X.; Bondon-Guitton, E.; Hayashi, P.H.; Bessone, F.; et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 1078–1089. [CrossRef]
43. Schmitt, J.V.; Bombonato, G.; Trierweiler, S.M.; Fabri, A.B. General aspects of drug interactions with systemic antifungals in a retrospective study sample. *An. Braz. Dermatol.* **2013**, *88*, 476–479. [CrossRef]
44. Gupta, A.K.; Versteeg, S.G.; Shear, N.H. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungal infections. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2018**, *14*, 387–398. [CrossRef]
45. Monod, M.; Mehul, B. Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. *J. Fungi* **2019**, *5*, 20. [CrossRef]
46. Gupta, A.K.; Lynch, L.E.; Kogan, N.; Cooper, E.A. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2009**, *23*, 256–262. [CrossRef]
47. Christenson, J.; Peterson, G.; Naunton, M.; Bushell, M.; Kosari, S.; Baby, K.; Thomas, J. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. *J. Fungi* **2018**, *4*, 87. [CrossRef]
48. Jansen, R.; Redekop, W.K.; Rutten, F.F. Cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: An analysis of based on results from the L.I.ON. study. Lamisil versus Itraconazole in Onychomycosis. *Pharmacoeconomics* **2001**, *19*, 401–410. [CrossRef]
49. Elewski, B.; Pollak, R.; Ashton, S.; Rich, P.; Schlessinger, J.; Tavakkol, A. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **2012**, *166*, 389–398. [CrossRef]
50. Scher, R.K.; Rich, P.; Pariser, D.; Elewski, B. The Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Onychomycosis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2013**, *32*, S2–S4. [CrossRef]
51. Hay, R.J.; Baran, R. Onychomycosis: A proposed revision of the clinical classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2011**, *65*, 1219–1227. [CrossRef]
52. Lipner, S.R.; Scher, R.K. Part II: Onychomycosis: Treatment and Prevention of Recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *80*, 853–867. [CrossRef]
53. Gupta, A.K.; Foley, K.A. Evidence for biofilms in onychomycosis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* **2019**, *154*, 50–55. [CrossRef]
54. Finch, J.J.; Warshaw, E.M. Toenail onychomycosis: Current and future treatment options. *Dermatol. Ther.* **2007**, *20*, 31–46. [CrossRef]
55. Zaias, N.E.A. Dermatophyte Onychomycosis: The Active Invasion of a Normal Nail Unit versus the Colonization of an Existing Abnormal Nail Unit by Environmental Fungus. *SKINmed* **2019**, *X*, 1–5.
56. World Health Organization. *Life Spectancy Situation*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019. Available online: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/ (accessed on 31 July 2019).
57. Piraccini, B.; Alessandrini, A. Onychomycosis: A Review. *J. Fungi* **2015**, *1*, 30. [CrossRef]
58. Maddy, A.J.; Tosti, A. Hair and nail diseases in the mature patient. *Clin. Dermatol.* **2018**, *36*, 159–166. [CrossRef]
59. Gupta, A.K.; Versteeg, S.G.; Shear, N.H.; Piguët, V.; Tosti, A.; Piraccini, B.M. A Practical Guide to Curing Onychomycosis: How to Maximize Cure at the Patient, Organism, Treatment, and Environmental Level. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2019**, *20*, 123–133. [CrossRef]
60. Geyer, A.S.; Onumah, N.; Uyttendaele, H.; Scher, R.K. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2004**, *50*, 229–234. [CrossRef]
61. Finlay, A.Y.; Lever, L.; Thomas, R.; Dykes, P.J. Nail Matrix Kinetics of Oral Terbinafine in Onychomycosis and Normal Cells. *J. Dermatol. Treat.* **1990**, *1*, 51–53. [CrossRef]

62. Baran, R.; Sigurgeirsson, B.; de Berker, D.; Kaufmann, R.; Lecha, M.; Faergemann, J.; Kerrouche, N.; Sidou, F. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *157*, 149–157. [[CrossRef](#)]
63. Yang, E.J.; Lipner, S.R. Pharmacy Costs of Medications for the Treatment of Onychomycosis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *81*, 276–278. [[CrossRef](#)]
64. Lin, K.; Lipner, S.R. Mobile Phone Reminders for Onychomycosis Medication Adherence. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2018**, *80*, e105–e107. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).