

USO DA TERBINAFINA ORAL NO TRATAMENTO DA
TINEA UNGUIUM DOS PODODÁCTILOS
ADMINISTRADA DE FORMA INTERMITENTE

Autora: Isabella Brasil Succi
Orientadora: Profa. Rosane Orofino Costa

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA E APLICABILIDADE NO SUS-----	3
2. INTRODUÇÃO -----	5
3.1 – CLÍNICA -----	5
3.2 – FATORES PREDISPOANTES -----	6
3.3 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL -----	6
3.4 – TERAPÊUTICA -----	7
3. OBJETIVOS -----	11
5. METODOLOGIA -----	12
A. CASUÍSTICA -----	12
1- PACIENTES-----	12
1.1-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DIAGNÓSTICO -----	12
B. MÉTODOS -----	12
1-TRATAMENTO -----	13
2-AVALIAÇÃO CLÍNICA -----	13
3-EXAMES LABORATORIAIS -----	13
3.1-EXAME MICOLÓGICO -----	13
3.1.1- DIRETO -----	13
3.1.2- CULTURA -----	13
3.2- HEMATOLOGIA E BIOQUÍMICA -----	14
4- DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA -----	14
5- CRITÉRIO DE CURA E RESPOSTA AO TRATAMENTO ---	14
6. RESULTADOS -----	15
7. CONCLUSÃO -----	17
8. REFERÊNCIAS -----	18

2 – JUSTIFICATIVA E APLICABILIDADE NO SUS

A queixa “micose na unha” não é incomum para os dermatologistas. Ao contrário, a onicomicose é responsável por mais da metade de todas as alterações das unhas e afeta grande parte da população de todo o mundo, sendo que a porcentagem tende a aumentar ainda mais com o avanço da idade, podendo chegar a 60% em pacientes acima de 70 anos.

Por não apresentar sintomas dolorosos inicialmente, sendo predominantemente estético; o paciente costuma postergar a procura por atendimento especializado. Tenta a cura através de manicures/podólogos, e quando a infecção chega ao médico, esta já se encontra num estágio mais avançado, necessitando de medicação oral.

O tratamento desta afecção é longo, difícil e oneroso, exigindo múltiplas visitas ao médico, exames complementares, dificultando o tratamento de populações de baixa renda. Além disso, causa impacto também na qualidade de vida do paciente, o que é corroborado pelo fato de que 74% dos pacientes referem situações embaraçosas relacionadas com a doença.⁴

Além de afetar a qualidade de vida, a onicomicose altera a estrutura da unha, causando microtraumas na pele ao redor, que podem se tornar porta de entrada para outras infecções, incluindo erisipela.

A onicomicose é causada em 85% dos casos por fungos dermatófitos. As infecções por dermatófitos são denominadas *tineas* seguido do nome da região acometida (i.e. *tinea unguium* ou onicomicose por dermatófitos).

Os antimicóticos orais disponíveis na rede pública atualmente são: fluconazol, cetoconazol e itraconazol. O primeiro não é muito eficaz para o tratamento de infecções por dermatófitos, estando mais indicado para candidíases. Já o cetoconazol, encontra-se em desuso pelo seu potencial hepatotóxico. E o itraconazol apresenta como desvantagem as interações medicamentosas e, para o tratamento desta afecção é importante o uso de uma droga com poucas interações, por ser uma doença mais comum em pacientes mais idosos, que provavelmente já possuem comorbidades (HAS, DM) fazendo uso de outros medicamentos.

Além das infecções nas unhas, os pacientes também podem apresentar *tinea pedis* plantar ou interdigital; que, em geral, precedem o acometimento ungueal⁵, sendo importante o uso de uma droga sistêmica para poder debelar todos os focos de

infecção. Além disso, se o tratamento for interrompido quando as unhas estiverem com aparência normal, os fungos podem se re-estabelecer, mantendo a infecção.⁹ Então a medicação deve permanecer na unha por algum tempo após a interrupção do tratamento.

Outro fato relevante é que todas as medicações citadas acima (fluconazol, cetoconazol e itraconazol) são fungistáticas e não fungicidas, dificultando ainda mais atingir a cura da onicomicose. Assim, torna-se necessária uma droga fungicida, com poucas interações medicamentosas e com ampla ação para dermatófitos, para o tratamento desta entidade tão comum.

A droga que mais se encaixa neste perfil é a terbinafina, por ser atualmente o único antimicótico fungicida disponível para administração oral e o mais potente agente contra dermatófitos *in vitro*. Diferente dos azólicos, a terbinafina tem um baixo potencial de afetar o metabolismo de outras drogas, pois tem pouca afinidade pelo citocromo P450 (< 5%).

O esquema padrão para o tratamento da onicomicose usando a terbinafina é na dose de 250 mg/dia por três meses. Há poucos estudos controlados, randomizados que avaliaram um esquema não-contínuo para a terbinafina. Regimes intermitentes ou pulsoterapia têm reduzido o custo do tratamento assim como a exposição total à droga, diminuindo os efeitos adversos.

Procurando um tratamento eficaz, seguro e com menor custo para esta afecção tão comum, propomos o uso da terbinafina em um esquema posológico diferente do habitual, sendo 250mg/dia, durante 7 dias por mês, durante 6 meses. Isto reduz o número total de comprimidos de 90 para 42, reduzindo os efeitos colaterais e o custo pela metade; tornando o tratamento acessível à população de baixa renda, e mantendo a mesma eficácia e segurança do tratamento convencional. Nosso público-alvo é a população de renda mais baixa, dos ambulatórios de serviços públicos que atendem à rede do SUS.

3 - INTRODUÇÃO

A onicomicose é uma doença bastante comum, sendo responsável por cerca de 50% das alterações ungueais.² Afeta 7–9% da população dos Estados Unidos e entre 2 a 8% dos europeus.¹⁰ Esta prevalência pode aumentar, tornando-se próxima dos 60% em indivíduos acima de 70 anos.² Este aumento pode ser explicado por alguns fatores, tais como o aumento da idade da população, das imunodeficiências, melhora da vigilância médica e dos cuidados em relação às unhas.³ Pessoas de idade mais avançada, portadores de *tinea pedis*, psoríase, imunodeficiências, diabéticos, tabagistas, aqueles que co-habitam com portadores de onicomicose, ou praticam esportes aquáticos, estão mais sujeitos à onicomicose.⁴

A maioria dos casos das infecções das unhas dos pés, 80-90%, são causadas por fungos dermatófitos^{5,6,7} (80-90% dermatófitos, 7% leveduras (cândida), 2-12% não – dermatófitos).

As infecções por dermatófitos são denominadas *tineas* ou tinhas, seguido pelo nome da região do corpo acometida. Nesse estudo vamos avaliar os casos de infecções na unha, i.e. *tinea unguium*, que podem ser denominadas também onicomicose por dermatófitos.¹¹

Os fungos dermatófitos compreendem três gêneros: *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*. Os principais agentes etiológicos da *tinea unguium* são: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. O gênero *Microsporum* raramente causa onicomicose.

3.1 – CLÍNICA

Há quatro formas de apresentação clínica da *tinea unguium* (Classificação de Zaias, modificada por Baran):¹²

- a. Subungueal distal/lateral – mais comum.

Nesta forma, o fungo invade a camada córnea do hiponíquio e leito ungueal, causa espessamento da camada córnea, eleva a borda livre e, conseqüentemente, causa onicólise. A princípio, ocorre onicólise com um mínimo de ceratose subungueal e as unhas podem ter coloração amarelo-acastanhada. É causada principalmente pelo *Trichophyton rubrum* (*T.*

rubrum), em que o acometimento do leito ungueal comumente resulta da infecção plantar.¹²

b. Leuconíquia superficial – Em 90% dos casos o agente etiológico é o *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (*T. mentagrophytes var. interdigitale*). Clinicamente, observam-se pequenas placas brancas na região dorsal da placa ungueal. Estas podem coalescer e gradualmente, cobrir toda a superfície da unha.¹²

c. Leuconíquia subungueal proximal - é incomum.

Está particularmente associada a casos de pacientes com AIDS, sendo hoje reconhecida como um marcador para esta imunodeficiência. Ocorre invasão fúngica na parte ventral da prega ungueal proximal gerando áreas brancas além da cutícula, que avançam distalmente. É causada principalmente pelo *T. rubrum*.¹²

d. Distrófica total

Todas estas apresentações clínicas podem evoluir para uma forma avançada chamada de distrófica total.¹²

3.2 – FATORES PREDISPONETES

Algumas condições podem predispor o indivíduo a adquirir esta infecção: atividades esportivas que predispoem a injúrias ou microtraumas às unhas, atividades aquáticas, andar descalço em superfícies com grande quantidade de esporos fúngicos,¹⁴ idade avançada, fatores genéticos, psoríase, infecções fúngicas cutâneas,⁸ pacientes imunodeprimidos, e circulação periférica reduzida.^{10,15} Nesta última condição em que há uma perfusão diminuída nos dedos, a taxa de crescimento da unha se reduz podendo impedir a resolução da infecção, deixando o paciente mais suscetível a uma reinfecção.¹⁴

3.3 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

a. Exame Micológico Direto

O diagnóstico é baseado no reconhecimento de hifas hialinas, septadas, ramificadas com ou sem artroconídios nas escamas epidérmicas examinadas após o tratamento com hidróxido de potássio (KOH) e pela morfologia das colônias.

b. Cultura e identificação do fungo

A infecção por *T. rubrum* é a mais comum, ocorrendo em cerca de 71% dos casos,⁸ geralmente forma colônias brancas, flocosas, com um pigmento vermelho escuro a marrom no reverso. A microscopia da cultura revela microconídios ovais, formando-se ao longo dos lados das hifas.¹¹

Outro agente comum é o *T. mentagrophytes*, sendo responsável por 20% dos casos.⁸ A variedade *mentagrophytes* apresenta-se como uma colônia de superfície branca ou creme, pulverulenta ou granular, com uma margem raiada. No reverso pode haver um pigmento vermelho ou marrom. No caso da variedade *interdigitale*, observam-se colônias brancas de superfície algodonosa. Na microscopia da cultura de *T. mentagrophytes* existem numerosos microconídios esféricos que se formam em aglomerados dispostos lateralmente ao longo das hifas. Macroconídios cilíndricos de paredes lisas podem estar presentes, assim como hifas em espiral.¹¹

O *Epidermophyton floccosum* apresenta colônia filamentosa de aspecto arborescente, de cor verde-limão, que é precocemente coberta por micélio branco algodonoso. Os macroconídios são piriformes de parede discretamente rugosa. Não há produção de microconídios.¹¹

3.4 - TERAPÊUTICA

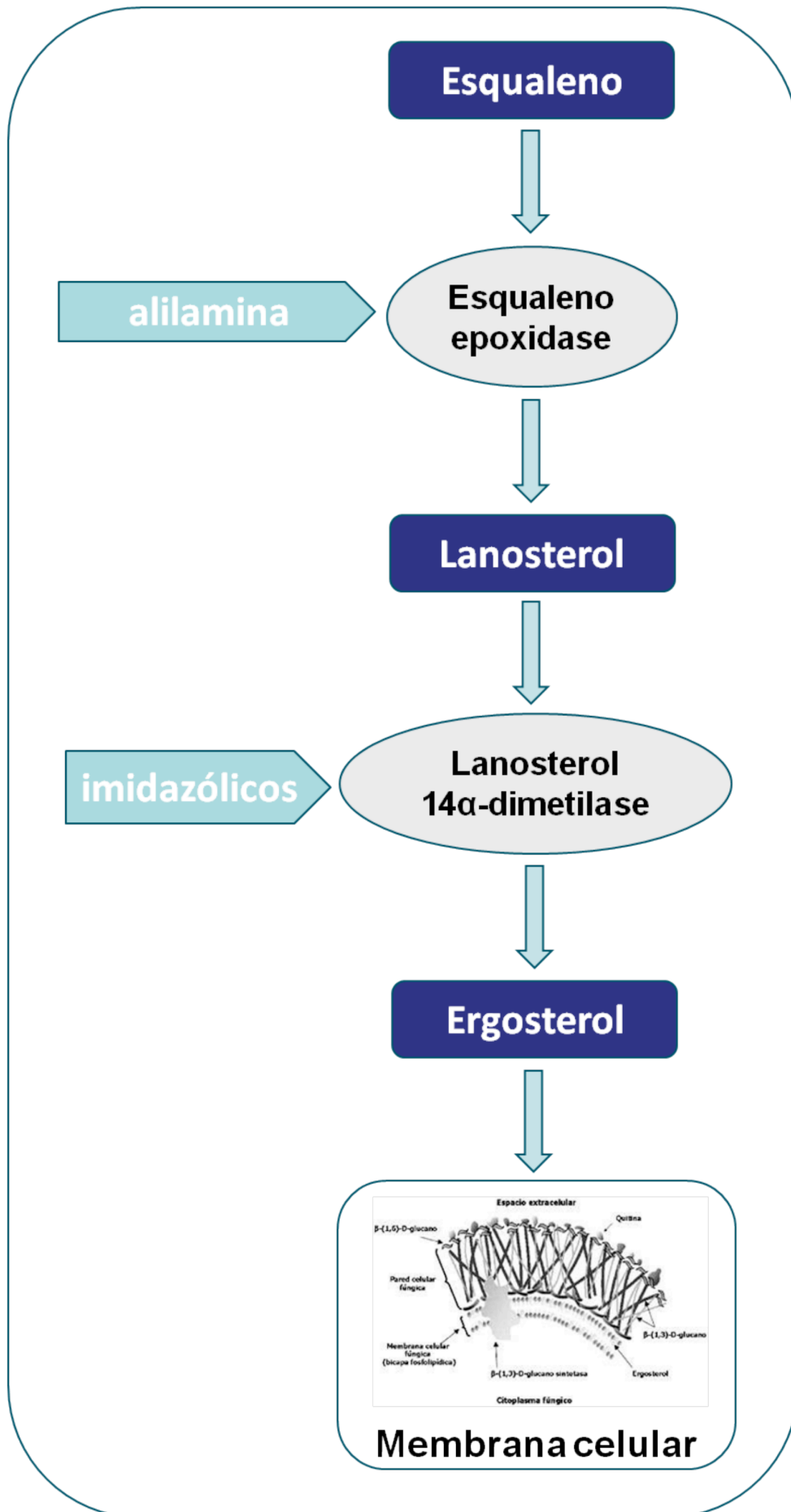
A terbinafina é uma alilamina desenvolvida em 1979, sendo atualmente o único antimicótico fungicida disponível para administração oral e o mais potente agente contra dermatófitos *in vitro*.^{15,17} Foi aprovada para o tratamento da onicomiose pela primeira vez no início dos anos 90 no Reino Unido¹⁹, sendo registrada no Brasil em 1992.¹⁸ Estudos comparativos mostraram resultados superiores do que ambos itraconazol e fluconazol no tratamento da onicomiose por dermatófitos nas unhas dos pés. Apresenta custo-benefício melhor do que griseofulvina, fluconazol e itraconazol.

É uma droga altamente lipofílica, que penetra na unha através da matriz e do leito ungueal¹⁷ e é metabolizada pelo fígado. Diferente dos azólicos (cetoconazol, itraconazol e fluconazol), a terbinafina tem um baixo potencial de afetar o metabolismo de outras drogas, pois tem pouca afinidade pelo citocromo P450 (< 5%). Entretanto, ela é um potente inibidor da isoenzima 2D6 do citocromo P 450, e pode afetar o perfil farmacocinético de outras drogas que são substratos para esta enzima.

O clearance da terbinafina pode estar diminuído quando co-administrado com cimetidina e aumentado pela rifampicina. Aproximadamente 70 a 80% de uma dose de terbinafina é excretada na urina (como metabólito) com o restante sendo eliminado nas fezes.⁵

Os efeitos colaterais são principalmente gastrointestinais e costumam ocorrer durante as duas primeiras semanas da terapia.²⁰ Podem incluir diarreia (5,6%), náuseas (2,6%), vômitos, e dor abdominal (2,4%).²² Também foram relatados eritema/rash cutâneo (5,6%), prurido (2,8%), urticária (1,1%) e cefaléia (12,9%).²² Há relatos de exacerbação ou indução da psoríase²⁰ e do lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico.²² Perversão do paladar pode ocorrer principalmente durante a primeira semana de tratamento e perda do paladar após 4 a 8 semanas. Pacientes maiores de 60 anos, ou portadores de IMC < 21, ou com baixa ingestão de zinco, estão mais propensos a apresentarem alteração do paladar. Esta perda costuma ser reversível até 42 dias após a medicação ser interrompida. A prevalência do acometimento hepático é baixa (3,3%).²⁰ Para avaliar a injúria hepática deve ser solicitada a dosagem das enzimas transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e bilirrubinas (total e frações), assim como fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase.^{23,24} Os exames devem ser realizados antes, durante e após o tratamento.²²

As principais classes de antimicóticos atuam na membrana celular, na biossíntese do ergosterol. O ergosterol é um componente importante das membranas celulares fúngicas e é necessário para manter a integridade da membrana e o crescimento do fungo. As alilaminas, incluindo a terbinafina, inibem a formação do ergosterol num estágio mais precoce do que os azólicos (itraconazol, cetoconazol, fluconazol). A terbinafina bloqueia o passo no qual o esqualeno é transformado pela enzima esqualeno epoxidase. A inibição desta enzima resulta num acúmulo intracelular de esqualeno, que rompe as membranas celulares, possivelmente pela formação de vesículas de esqualeno que enfraquecem as paredes fúngicas pela extração de componentes lipídicos essenciais da membrana. O acúmulo de esqualeno é essencialmente fungicida, pois ocorre o rompimento da membrana celular. A deficiência do ergosterol tem um papel secundário, fungistático, cessando o crescimento e a divisão celular fúngica, pela interrupção da síntese da parede. Esta dupla ação da terbinafina em produzir uma deficiência de ergosterol e causar um acúmulo de esqualeno é única entre os agentes antimicóticos sistêmicos.^{25, 26}



Aproximadamente 70-80% de uma dose de terbinafina administrada oralmente é absorvida pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade da droga não é significativamente afetada pela presença de alimento.²⁶

A terbinafina pode ser detectada nas unhas uma semana após iniciada a terapia numa dose de 250mg/dia.²⁷ A concentração máxima de terbinafina na unha encontrada no estudo de Schatz em 1995 foi de 0,52 e 1,01 µg/mL na semana 18 em pacientes que receberam 6 e 12 semanas de tratamento respectivamente.²⁸ Após 6 a 12 semanas da terapia oral com 250 mg/dia, a medicação ainda é detectada na lâmina ungueal por 30 a 36 semanas, respectivamente, numa concentração de 0,19 – 0,28 g/g, o que está bem acima do MIC (concentração inibitória mínima) para a maioria dos dermatófitos²⁶ (entre 0,001 e 0,01 µg/mL).^{20,26}

Finlay (1990)²⁹ examinou a cinética da terbinafina na matriz ungueal em pacientes recebendo 250 mg/dia durante até 48 semanas. A droga foi primeiro detectada no *clipping* distal de unhas infectadas dos dedos das mãos e dos pés 3 a 18 semanas, após iniciado o tratamento. A concentração média de terbinafina nas unhas variou de 0,25 a 0,55 ng/mg e o perfil cinético da droga foi semelhante nas unhas afetadas e não-afetadas. A primeira amostra foi colhida após três semanas de uso da medicação, porém é provável que a droga já estivesse presente antes. A detecção precoce da terbinafina no *clipping* ungueal distal sugere que a droga se difunda através do leito ungueal mais rapidamente do que pela matriz, conforme o tecido ungueal recém-formado avança. O exame micológico direto das unhas tornou-se negativo depois da semana 29, e a cultura negativou-se na semana 7.

Na Europa e América do Norte o esquema padrão para o tratamento da onicomiose dos pododáctilos usando a terbinafina é na dose de 250 mg/dia por três meses.³⁰ Há poucos estudos controlados, randomizados que avaliaram um esquema não-contínuo para a terbinafina.³¹

Regimes intermitentes ou pulsoterapia têm reduzido o custo do tratamento sistêmico assim como a exposição total à droga, diminuindo os efeitos adversos.³² A pulsoterapia está associada a um menor risco de abandono do tratamento devido a menos efeitos colaterais quando comparado à terapia contínua.³³

4 - OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança do tratamento da *tinea unguium* dos pododáctilos utilizando terbinafina oral de modo intermitente, reduzindo a dose total da medicação, os efeitos colaterais e o custo do tratamento, mas mantendo a mesma eficácia e segurança do tratamento convencional.

5 - METODOLOGIA

O protocolo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, tendo sido aprovado.

A. Casuística

1. Pacientes

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de *tinea* do SUS ou encaminhados por outros médicos em regime ambulatorial. Foram utilizados como critérios de exclusão pacientes que não pudessem comparecer às consultas agendadas, entender o tratamento, gestantes ou lactantes, menores de 18 anos, imunodeprimidos ou aqueles que apresentaram qualquer contra-indicação à medicação sistêmica usada nesta pesquisa. Só foram incluídos os pacientes que entenderam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes responderam a um questionário sobre seus dados demográficos, renda familiar etc. e sobre suas lesões, bem como relato de eventos adversos que foram anotados pelo médico numa ficha clínica.

1.1 Critérios de inclusão e diagnóstico de *tinea unguium*

- Quadro clínico compatível com onicomicose na(s) unha(s) do(s) pododáctilo(s);
- Exame micológico direto positivo evidenciando hifas hialinas, septadas, ramificadas, com ou sem artroconídios;
- Isolamento e identificação de fungo do gênero de dermatófitos.

B. Métodos

Foi escolhida a unha do primeiro pododáctilo com maior comprometimento como unha-alvo. Esta serviu como parâmetro para todas as avaliações clínicas, micológicas e fotográficas subsequentes.

1- Tratamento

Terbinafina oral, 250 mg/dia, administrado na principal refeição, durante 7 dias a cada mês, durante 6 meses.

2- Avaliação clínica

A cada visita preenche-se a ficha de evolução na qual são registrados a medida do crescimento da unha, o percentual de comprometimento e os efeitos adversos. A medida do crescimento da unha saudável, é avaliada objetivamente através de marcação feita sobre a unha e medida por um paquímetro digital (Mitutoyo® modelo 500-196-20B).

3. Exames laboratoriais

3.1 Exame micológico

A cada retorno dos pacientes é colhido material para exame micológico direto e cultura para fungos.

3.1.1 Direto

Realizado a partir das escamas colhidas das unhas acometidas dos pododáctilos às quais foi adicionado hidróxido de potássio a 20% em DMSO (KOH + DMSO), sem adição de corantes. Após intervalo de aproximadamente 10 minutos procedendo-se à leitura. Considera-se exame direto positivo quando se observam hifas hialinas, septadas, ramificadas com ou sem artroconídios.

3.1.2 Cultura: Isolamento e identificação

Todas as amostras são semeadas em dois meios de cultura diferentes: ágar Sabouraud dextrose e ágar seletivo para fungos patogênicos e deixados à temperatura ambiente até três semanas, com observação semanal. As colônias são identificadas pela sua macromorfologia e micromorfologia, conforme descritos na Fundamentação teórica.

3.2 Hematologia e Bioquímica

É realizado em todos os pacientes e utilizado como um dos critérios de inclusão/exclusão: hemograma completo, dosagem das enzimas transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e bilirrubinas (total e frações), assim como fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase. Foi solicitado também a dosagem de creatinina. Na avaliação inicial também é solicitado o anti-HCV.

4. Documentação fotográfica

Foi utilizada a máquina fotográfica digital Sony® modelo DSC-H10, sem uso de flash.

5. Critério de cura e resposta ao tratamento

Adotamos o critério de cura total de Epstein, também conhecido como *disease-free nail* (DFN), definido pela associação de unha sadia (clinicamente sem lesão) e exame micológico direto e cultura negativos.

Será considerado cura parcial o paciente que tiver obtido melhora clínica acentuada (menos de 25% de comprometimento longitudinal) e exame micológico direto e cultura negativos.

Será considerada falha terapêutica quando o paciente tiver exame clínico inalterado ou com piora e (ou) exame micológico direto e (ou) cultura positivos.

Será considerado recidiva/recaída o paciente que, após ter atingido cura total apresente lesão clínica novamente e (ou) exame micológico direto e(ou) cultura positivos para o mesmo dermatófito.

6 - RESULTADOS

Foram incluídos 40 pacientes com diagnóstico de onicomicose por dermatófito, segundo critérios descritos na metodologia. Dois pacientes foram excluídos pois não puderam comparecer às consultas de acompanhamento.

A diferença entre o número de pacientes do sexo feminino e masculino não foi significativa.

Com relação à idade, a maioria dos pacientes tinha entre 40 e 70 anos, com predomínio da faixa etária entre 51 e 60 anos.

A maior parte dos pacientes apresentava evolução da doença de até 10 anos.

A maioria dos pacientes apresentava porcentagem de comprometimento ungueal acima de 50% no início do tratamento.

Predominou como agente causador o *T. rubrum* (65%) seguido do *T. mentagrophytes var. mentagrophytes* (32%). Somente um paciente teve infecção causada pelo *T. mentagrophytes var. interdigitale*. Nenhum paciente apresentou infecção pelo *E. floccosum*.

A maioria dos pacientes apresentava acometimento na região distal/lateral.

Onicólise (descolamento da lâmina do leito ungueal), ceratose subungueal e lâmina ungueal amarelada foram as alterações clínicas observadas com maior frequência. Onicorrexe, assim como a lâmina ungueal espessada, também foram achados comuns.

O acometimento plantar foi frequente, provável fonte do acometimento ungueal, esteve presente em 80% dos pacientes.

Somente três pacientes referiam uso de tratamentos orais prévios. Destes, dois fizeram uso de itraconazol e um de griseofulvina.

Somente dois pacientes apresentaram evento adverso. Um referiu diarreia que surgiu uma semana após o término do pulso de terbinafina, em duas ocasiões, e não parece estar relacionado à droga. Outro relatou cefaléia de leve intensidade após a primeira dose da medicação apenas. Não houve alterações significativas nos exames laboratoriais (hematologia e bioquímica).

Com relação aos exames micológicos, 75% apresentaram o exame direto (EMD) negativo e 80% apresentaram a cultura negativa ao final do tratamento. A porcentagem de cura total (melhora clínica com EMD e C negativos) foi de 70%. A falha terapêutica (exame direto e/ou cultura positivos) ficou em 30%. Não foram observadas recidivas no período. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica (a

redução observada no percentual de comprometimento ungueal foi de no mínimo 75%).

7 – CONCLUSÃO

Regimes terapêuticos intermitentes ou em “pulso” utilizados para o tratamento da onicomicose foram bem estudados com outros antifúngicos, em especial o itraconazol, cujo regime intermitente de uma semana de uso da medicação seguida de 3 semanas sem, durante 3 meses, tornou-se agora o esquema padrão. Entretanto, há poucos estudos controlados, randomizados que avaliaram um esquema não-contínuo para a terbinafina.

No nosso estudo pudemos verificar as vantagens de um esquema intermitente com terbinafina quando comparado ao convencional (terbinafina 250mg/dia durante 3 meses). Os benefícios incluíram o baixo número de relatos de efeitos colaterais; pois apenas dois pacientes referiram sintomas, os quais foram de leve intensidade, sendo que em um dos casos não parece estar relacionado à droga.

Outro benefício foi em relação à eficácia do tratamento. Numa revisão de estudos publicados sobre onicomicose, pacientes tratados com terbinafina 250 mg/dia durante 12 semanas (esquema padrão) obtiveram cura completa em 62 +- 6%, melhora importante em 91 +- 10% e cura micológica em 82 +- 3% dos pacientes. Estes valores são muito semelhantes com os encontrados no nosso estudo (cura total 70%, melhora clínica 100% e cura micológica 80%), onde podemos concluir que o esquema intermitente apresenta eficácia similar ao esquema contínuo de terbinafina, padrão ouro. As semanas de pausa não afetam significativamente o tratamento antifúngico quando comparado com o esquema contínuo, visto que a droga ainda permanece na unha após a interrupção do tratamento.

O principal benefício tratando-se de população de baixa renda, de ambulatorios de serviços públicos que atendem à rede do SUS, foi o custo total do tratamento. Este foi reduzido a menos da metade, pois o número total de comprimidos necessários passou de 90 para 42.

Então podemos concluir que a onicomicose é uma condição muito comum, que pode afetar a qualidade de vida do paciente significativamente, e que o uso de terbinafina oral num regime intermitente (250mg/dia – 7dias/mês – durante 6 meses) é uma terapia tão eficaz quanto a convencional, segura, porém apresenta um custo bem menor.

8 - REFERÊNCIAS

- 1- Sarifakioglu E, Seçkin D, Demirbilek M *et al.* *In vitro* antifungal susceptibility patterns of dermatophyte strains causing tinea unguium. Clin Exp Dermatol 2007; 32:675-9.
- 2 – Daniel C, Jellinek N. The illusory tinea unguium cure. J Am Acad Dermatol 2010; 62:415-7.
- 3- Zanardi D, Nunes DH, Pacheco AS, Tubone MQ, Souza Filho JJ. Avaliação dos métodos diagnósticos para onicomicose. An Bras Dermatol. 2008; 83(2):119-24.
- 4 -Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatol Ther. 2007 Jan-Feb;20(1):31-46.
- 5- Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. Am J Clin Dermatol. 2003;4(1):39-65.
- 6- Araújo AJG, Bastos OMP, Souza MAJ, Oliveira JC. Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. An Bras Dermatol. 2003; 78 (4):445-55.
- 7- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Vaccari EMH, Melo NT. Tratado de micologia médica Lacaz. 9 ed. São Paulo: Servier; 2002.

- 8- Gupta AK, Tu LQ. Dermatophytes: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54:1050-5.
- 9-Lecha M, Effendy I, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options – development of consensus guidelines. *JEADV*. 2005; 19 (Suppl. 1): 25-33.
- 10- Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *JEADV*. 2009; nov (19): 1-6.
- 11- Midgley G, Clayton Y, Hay R. *Micologia médica*. São Paulo: Ed. Manole, 1998.
- 12 –Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. *Onychomycosis*. Alemanha: Ed. Martin Dunitz, 1999, pg 12-17.
- 13- Baran R, Dawber RPR, Tosti A, Haneke E. *A text atlas of nail disorders*. Inglaterra: Ed. Martin Dunitz, 1996, pg 155-61.
- 14 – Gupta AK, Tu LQ. Onychomycosis therapies: strategies to improve efficacy. *Dermatol Clin*. 2006; 24: 381-6.
- 15- Loo D. Systemic Antifungal Agents: An update of established and new therapies. *Advances in Dermatology*. 2006; 22:101-24.
- 16- Sher R, Tavakkol A, Sigurgeirsson B. Onychomycosis: Diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:939-44.

17- Welsh O, Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. Clinics in Dermatology. 2010;28:151-9

18- BRASIL. RDC no. 137, de 29 de setembro de 1992. Histórico de Produtos. Disponível em: www1.i-helps.com/HisProd/details/60563. Acesso em 18 jun. 2010.

19 - Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. J Drugs Dermatol. 2005 May-Jun;4(3):302-8.

20- Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: an update. J Am Acad Dermatol. 1997 Dec;37(6):979-88.

21 - BRASIL. Resolução no. 1548/ANVISA, de 23 de setembro de 2003. Categorias de risco destinadas à mulheres grávidas. Disponível em www.anvisa.gov.br/e-legis. Acesso em: 18 jun. 2010.

22- Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia. 2008 Nov-Dec;166(5-6):353-67.

23- Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. NEJM. 2006; 354(7):731-9.

24- Mehta N, Ozick L. Drug-induced hepatotoxicity. eMedicine, 2008. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/169814>. Acesso em: 8 mar. 2009.

- 25- Elewski BE. Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28:S28-S34.
- 26- Jain S, Sehgal V. Terbinafine, a unique oral antifungal: current perceptions. *Intern J Dermatol.* 2000; 39:412-23.
- 27- Zhang A, Camp W, Elewski B. Advances in topical and systemic antifungals. *Dermatol Clin.* 2007; 25:165-83.
- 28- Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E *et al.* Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin and Exp Dermatol.* 1995; 20: 377-83.
- 29- Finlay AY. Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br J Dermatol.* 1992; 126(Suppl. 39):28-32.
- 30- Nakano N, Hiruma M, Shiraki Y, Chen X, Porgpermdee S, Ikeda S. Combination of pulse therapy with terbinafine tablets and topical terbinafine cream for the treatment of dermatophyte onychomycosis: a pilot study. *J Dermatol.* 2006 Nov;33(11):753-8.
- 31- Gupta AK, Lynch LE, Cooper EA. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. *JEADV.* 2009; 23:256-62.

32- Gupta AK, Ryder JE, Skinner AR. Treatment of onychomycosis: pros and cons of antifungal agents. *J Cutan Med Surg.* 2004; 25-30.

33- Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T *et al.* The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *AM j Med.* 2007; 120:791-8.

34- Gupta AK, Tu LQ. Therapies for onychomycosis: a review. *Dermatol Clin.* 2006 Jul;24(3):375-9.

35- Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging.* 2007;24(4):293-302.