

Simão Mendes



INFEÇÕES FÚNGICAS E DERMATOLOGIA

A FUNÇÃO DO FARMACÊUTICO NO APOIO À TERAPIA

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2014

INFEÇÕES FÚNGICAS E DERMATOLOGIA

A FUNÇÃO DO FARMACÊUTICO NO APOIO À TERAPIA

Simão Mendes



INFEÇÕES FÚNGICAS E DERMATOLOGIA

A FUNÇÃO DO FARMACÊUTICO NO APOIO À TERAPIA

Simão Mendes

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^a. Doutora Maria de Fátima Araújo Magalhães Cerqueira

RESUMO

A dermatofitose ou “tinha” é uma infecção cutânea superficial causada por fungos queratinofílicos dos géneros *Microsporum*, *Trichophyton*, ou *Epidermophyton*, sendo uma zoonose com grande impacto em Saúde Pública.

As infeções fúngicas superficiais, apesar de normalmente não colocarem em risco a vida do indivíduo, têm impacto no aspeto físico e na autoestima do indivíduo infetado, sendo por isso importante não só do ponto de vista do bem-estar físico mas também psicológico. O impacto físico, o carácter de cronicidade das infeções, a dificuldade de tratamento e a necessidade de adesão ao esquema terapêutico são muitas vezes razões para a desistência por parte dos infetados.

Assim sendo, o aconselhamento farmacêutico quer do ponto terapêutico, quer do ponto humano e económico, é de extrema importância.

Impõe-se por isso uma atualização de conhecimentos, que permita uma intervenção do farmacêutico correta e eficaz.

Constituiu objetivo deste trabalho fazer uma revisão acerca das dermatofitoses, os respetivos esquemas terapêuticos tendo em conta o tipo de patologia, a idade do paciente e a sua condição física.

ABSTRACT

Dermatophytosis or "had" is a superficial skin infection caused by fungi of the sort of keratinophilic *Microsporum*, *Trichophyton*, or *Epidermophyton*, being a zoonotic disease with a major impact on public health.

Superficial fungal infections, although usually not jeopardize the life of the individual, have an impact in the physical aspect and self-esteem of the infected individual, so it is important not only from the standpoint of the physical but also psychological well-being. The physical impact, the chronic nature of the infections, the difficulty of treatment and the need for compliance of the treatment regimen are often reasons for discontinuation by the infected.

Thus, the counseling from the therapeutic or pharmaceutical point and well as from the human and economic point is extremely important.

The update of knowledge is a must to allow the proper and effective intervention of the pharmacist.

The objective of this work is to do a review of the dermatophytosis, the treatment regimens taking into account the type of disease, the patient's age and their physical condition.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível com a colaboração e ajuda de várias pessoas, assim, e sem nenhuma ordem em particular, expresso os meus agradecimentos:

À Professora Doutora Maria de Fátima Araújo Magalhães Cerqueira pela ajuda, apoio e orientação permanentes.

Aos meus amigos nomes pelo companheirismo e apoio demonstrado quer nos momentos bons, quer nos menos bons.

À minha família, por me ter incentivado neste percurso e ter compreendido todas as minhas ausências e faltas de dedicação.

À minha namorada, pela força transmitida, pela paciência e pelo Amor demonstrado em todo o caminho que já percorremos juntos.

Um obrigado a todos!

ÍNDICE GERAL

RESUMO	I
ABSTRACT	II
AGRADECIMENTOS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
I INTRODUÇÃO	1
1.1 PERSPETIVA HISTÓRICA	1
1.2 DERMATOFITOSE	3
1.3 CARACTERÍSTICAS DAS DERMATÓFITAS	5
II PATOLOGIAS E ANTIFÚNGICOS	12
2.1 PATOLOGIAS E DIAGNÓSTICO	12
i) <i>Tinea unguium</i>	12
ii) <i>Tinea capitis</i>	14
iii) <i>Tinea barbae</i>	16
iv) <i>Tinea corporis</i>	17
v) <i>Tinea cruris</i>	18
vi) <i>Tinea pedis</i>	19
vii) <i>Tinea manuum</i>	20
2.2 ANTIFÚNGICOS	21
i) Griseovulvina	21
ii) Poliénicos	25
iii) Azois	27
iv) Alilaminas	30
v) Morfolinas	31

vi) Equinocandinas	31
2.3 RESISTÊNCIAS DOS ANTIFÚNGICOS	33
2.4 TERAPIAS E RECOMENDAÇÕES	36
i) <i>Tinea capitis</i> e <i>Tinea barbae</i>	38
ii) <i>Tinea corporis</i> e <i>Tinea faciei</i>	39
iii) <i>Tinea cruris</i>	40
iv) <i>Tinea pedis</i> e <i>Tinea manuum</i>	40
v) <i>Tinea unguium</i>	41
vi) Novas Terapias	42
2.4.1 TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	43
2.4.2 TRATAMENTO EM IDOSOS	44
2.4.3 TRATAMENTO DE DOENTES COM DIABETES	44
CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
BIBLIOGRAFIA	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Hifas (a) e arthroconídios (b) caraterísticos de dermatófitos.	6
Figura 2 <i>Trichophyton rubrum</i> .	9
Figura 3 <i>Microsporum canis</i> .	10
Figura 4 <i>Epidermophyton floccosum</i> .	11
Figura 5 <i>Tinea unguium</i> do dedo I do pé.	14
Figura 6 Lesão provocada pela <i>Tinea capitis</i> .	15
Figura 7 Lesão provocada pela favorosa.	16
Figura 8 Lesão provocada pela <i>Tinea barbae</i> .	17
Figura 9 Lesão provocada pela <i>Tinea corporis</i> .	18
Figura 10 Lesão provocada pela <i>Tinea pedis</i> .	20
Figura 11 Lesão provocada pela <i>Tinea manuum</i> .	21
Figura 12 Desenvolvimento dos antifúngicos ao longo do século XX	22
Figura 13 Estrutura química da griseofulvina.	23
Figura 14 <i>Penicillium griseofulvum</i> .	24
Figura 15 Estrutura química da nistatina.	25
Figura 16 Mecanismo de ação dos antifúngicos poliénicos.	26
Figura 17 Esquema representativo da estrutura da anfotericina B lipossómica.	27
Figura 18 Estrutura base dos azóis e respetivos exemplos.	28
Figura 19 Via sintética do ergosterol e respetivos inibidores.	29
Figura 20 Estrutura da terbinafina.	31

Figura 21 Estrutura da amorolfina.	32
Figura 22 Estrutura da caspofungina.	33
Figura 23 Alteração na interação da fármaco com o centro ativo das enzimas.	34
Figura 24 Funcionamento das bombas de efluxo para a eliminação do fármaco.	34
Figura 25 Procedimento para a remoção não traumática da unha.	38
Figura 26 Procedimento para a remoção não traumática da unha.	43
Figura 27 Pé do diabético.	45

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Géneros e espécies de dermatófitos dos géneros <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> e <i>Trichophyton</i> .	8
Tabela 2 Classificação das micoses.	9
Tabela 3 Mecanismo de ação, prováveis mecanismos de resistência e genes associados à resistência aos fármacos para o fungo do género <i>Trichophyton rubrum</i>	37

ABREVIATURAS

ATP - Adenosina trifosfato

CPDs - Dímeros de ciclobutano pirimidina

ADN - Ácido desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

FTD - Terapia fotodinâmica

UV - Radiação ultravioleta

VIH - Vírus de imunodeficiência humana

I INTRODUÇÃO

1.1 PERSPETIVA HISTÓRICA

As micoses superficiais são conhecidas desde a antiguidade, tendo Hipócrates (460-377 a.C.) e Gallen (130-200 d.C.) descritos a presença de um fungo responsável pela infeção da língua (*aphthae albae*). No primeiro século depois de Cristo, Celsus descreveu a *favus*, uma lesão inflamatória do couro cabeludo (Drouhet, 1999).

Durante muitos anos atribuíram-se várias designações para a mesma doença. Os Gregos criaram a designação herpes (do grego: película), na atualidade reconhecida como *herpes circinatus (tinea corporis)*. Os Romanos associaram as lesões a insetos e designaram-nas de *tinea* (pequena larva de inseto), nome este ainda hoje utilizado na terminologia clínica anglo-saxónica (*tinea pedis, tinea corporis...*) que em Português são chamadas de tinhas.

A *tinea imbricata*, causada por um dermatófito, foi referenciada pelos navegadores das ilhas do Pacífico e da Oceânia, por volta de 1700. Só em 1896, Blanchard, descreve o agente responsável por tal doença como sendo *Trichophyton concentricum* tendo *a posteriori* conseguido isola-lo e cultivá-lo (Drouhet, 1999).

Findos vinte e cinco anos de investigação, Agostino Bassi, descobriu o fungo responsável pela doença do bicho-da-seda, *Beauveria bassiana*. O trabalho de Bassi impulsionou outros cientistas a pesquisarem os agentes etiológicos das doenças humanas. Assim, em 1837 Schölein e Remak descobriram o primeiro fungo responsável

pela doença humana crónica do couro cabeludo, a *favus*. Remak deu o nome de *Achorion schoenleinii* (actualmente *Trichophyton*) a este agente patogénico causador desta micose, em homenagem a Scholein. Estudando a mesma doença, David Gruby (1841-1844) descobriu as características clínicas e morfológicas deste agente, tentando reproduzir o fungo da *favus* no braço de um colega e no seu próprio corpo. Descobriu ainda outro agente da *tinea capitis* ao qual deu o nome de *Microsporum audouinii*, em honra do naturalista Parisiense V. Audouin e passou a ser considerado o fundador da Micologia Médica (Oliveira, 2012).

Já em 1853 Robin, descreve pela primeira vez a *Trichophyton mentagrophytes* no seu livro “Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l’homme et des animaux” (História natural dos vegetais parasitas que crescem sobre o Homem e os animais).

Com Sabouraud apareceram os conceitos acerca dos dermatófitos e os seus agentes etiológicos descritos no seu livro “Les teignes” (As tinhas), publicado em 1910, onde refere pormenorizadamente todos os dermatófitos até então conhecidos. Sabouraud também estabeleceu um sistema de classificação empírico dos dermatófitos, baseado nas características *in vivo* e *in vitro* destes, atribuindo-lhes três géneros: *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. É de referir que este cientista desenvolveu um meio de cultura para estes agentes patológicos, o qual recebeu o seu nome, e que continua a ser utilizado até aos nossos dias (Sabouraud, 1910).

A maioria dos dermatófitos e das dermatofitias em humanos foram descritos na época de Sabouraud.

Em 1934, a classificação de Sabouraud foi simplificada por Emmons e a maioria dos micologistas adotou essa nova classificação.

Após 1950, Georg, Drouhet, Mariat, Silva e Benham, iniciaram os estudos sobre os meios de cultura dos dermatófitos bem como a sua morfologia em meios sintéticos e semissintéticos. Estes estudos tiveram um grande impacto no desenvolvimento de testes bioquímicos e fisiológicos utilizados em laboratório para identificação das estirpes, permitindo a esporulação *in vitro* em culturas com meios nutricionais tais como as vitaminas e aminoácidos (Drouhet, 1999).

A introdução em 1952 por Vanbreuseghem da técnica do “isco de cabelo” revelou a presença de dermatófitos no solo.

No ano de 1959 Dawson e Gentles descrevem o estado teleomórfico (estado sexual ou perfeito) de *Trichophyton ajelloi* ao qual deram o nome de *Arthroderma uncinatum*.

Griffin, em 1960, conseguiu reisolar o estado teleomórfico de *Microsporum gypseum*, inicialmente descrito por Nannizzi em 1927, e ao qual tinha sido dado o nome de *Gymnoascus gypseum*.

Stockdale em 1961 descobriu vários estados teleomórficos de *Microsporum gypseum* e propôs agrupar todos os estados teleomórficos do género *Microsporum*.

Em 1975, foi descoberto o estado teleomórfico de *Microsporum canis* que se denominou *Nannizzia otae* em honra do micologista Ota. Todos os teleomórfos dos dermatófitos foram classificados em dois géneros, *Arthroderma* e *Nannizzia*, até ao ano de 1986 onde Weitzman e colaboradores propõem agrupar todos os teleomorfos dos dermatófitos no género *Arthroderma* (Drouhet, 1999).

No entanto, a taxonomia dos fungos está longe de estar definitivamente definida, tal como referiram Gräser *et al.* (1999a, 2006) e Woodgyer (2004) nas suas publicações, onde questionam a validade taxonómica de algumas espécies de dermatófitos, nomeadamente *T. tonsurans* e *T. equinum*.

A partir de então vários estudos têm sido realizados em vários campos, nomeadamente, na área da biologia dos fungos patogénicos, na metodologias de identificação, no diagnóstico, na prevenção e nos cuidados de saúde.

1.2 DERMATOFIToses

Estima-se que as infeções fúngicas superficiais afetem 20 a 25% da população mundial e a sua incidência continua a aumentar (Ameen, 2010). A maioria é causada por dermatófitos, que são fungos que necessitam de tecido queratinizado para crescer, o que restringe o seu crescimento à pele, unhas e cabelo, poupando as mucosas. (Ameen, 2010; Andrews, 2008; Hainer, 2003; Sobera, 2008). Os dermatófitos transformam o material queratinofílico em material nutritivo, utilizando-o para sua sobrevivência no hospedeiro (Morais *et al.*, 1984; Trabulsi *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2006; Veronesi e Focaccia, 2002). As infeções causadas por dermatófitos designam-se de dermatofitoses, epidermofitias ou tinhas (Cabrita, 1992). As espécies do género *Microsporum*,

Trichophyton e *Epidermophyton* são os patogênicos mais comuns (Andrews, 2008; Gupta *et al.*, 2005; Hainer, 2003; Weinstein, 2002).

Em Portugal, entre 1972 e 1980, encontravam-se como espécies etiológicas mais comuns *T. rubrum* (50%), *T. mentagrophytes* (24%), *E. floccosum* (9%) e *T. megninii* (4%), (Cabrita, 1984) sendo menos frequentemente, as infeções superficiais da pele causadas por fungos não dermatófitos, tais como a *Malassezia furfur* na pitiríase versicolor e algumas espécie de *Cândida* (Hainer, 2003).

Estes fungos ainda podem ser divididos de acordo com o seu habitat, sendo classificados de (1) antropofílicos, quando bem-adaptados ao homem, com pouca ou nenhuma reação inflamatória e raramente infectando outros animais; (2) zoofílicos, com preferência por animais e, quando acometem o homem, apresentando reação inflamatória de média intensidade; e (3) geofílicos, podendo causar infeções em seres humanos e outros animais, mas, pela exuberância da inflamação que produzem no homem, têm tendência à cura espontânea (Costa, *et al.*, 2002; Sidrim e Rocha, 2004).

As manifestações clínicas decorrentes da infeção resultam tanto da colonização e multiplicação dos dermatófitos na camada córnea da pele, quer pela consequente reação do hospedeiro à presença do fungo e de seus metabolitos (Santos *et al.*, 2002; Veronesi e Focaccia, 2002).

Vários fatores condicionam a maior incidência destas patologias nomeadamente, condições bioclimáticas favoráveis ao desenvolvimento dos fungos em vida saprofítica. A promiscuidade, sudção, contato prolongado com animais domésticos (como gatos e cães), água contaminada de piscinas e reservatório, são algumas situações que propiciam o aparecimento e proliferação dos fungos (Aquino *et al.*, 2007; Lacaz e Porto, 2002).

Outro aspeto importante a salientar prende-se com o uso abusivo, nas últimas décadas, de imunossuppressores, principalmente corticóides, que originou o aparecimento de casos de dermatofitoses generalizadas, com comprometimento cutâneo (Lacaz e Porto, 2002; Aquino *et al.*, 2007).

Os dermatófitos são grandes responsáveis por lesões cutâneas em diabéticos (Foss *et al.*, 2005; Aquino *et al.*, 2007), em pacientes com SIDA, síndrome de Down e pacientes transplantados (Soares e Cury, 2001; Aquino *et al.*, 2007).

Estudos demonstram que a prevalência das dermatofitoses varia com a idade e o sexo. As dermatofitoses do couro cabeludo são mais frequentes em indivíduos impúberes e sem diferença de sexo. Os demais tipos são mais frequentes em adultos do sexo masculino (Verones e Focaccia, 2002).

A distribuição das dermatofitoses e seus agentes etiológicos varia ainda segundo a região geográfica e o nível socioeconômico da população sendo consideradas cosmopolitas, observando-se, porém, distribuições regionais quando expostas a situações de risco (Peron *et al.*, 2005).

A transmissão dos dermatófitos pode ocorrer por contágio direto de pessoa a pessoa ou indiretamente através do vestuários e calçados das roupas de banho e cama, utensílios e móveis contaminados com pêlo e material de descamação da pele. Desta forma as dermatofitoses representam um problema de saúde pública e refletem o baixo nível de educação sanitária (Pinheiro *et al.*, 1997; Peron *et al.*, 2005). As medidas para prevenir as dermatofitoses dependem da fonte de infecção, ou seja, se a fonte for zoofílica, afastar-se ou desparasitar os animais infetados; caso seja antropofílica e geofílica, usar roupa leve e folgada, calçados sem humidade, calçado nos balneários públicos, não compartilhar o mesmo pente para cabelo e desinfetar o piso da banheira, são medidas preventivas que diminuem a propagação e exposição aos dermatófitos (Veronesi e Focaccia, 2002).

1.3 CARATERÍSTICAS DOS DERMATÓFITOS

Os dermatófitos são fungos filamentosos muito relacionados do ponto de vista morfológico e fisiológico que, no seu estado anamórfico (estado imperfeito ou assexual), são membros dos géneros *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*, (figura 1) e (tabela 1).

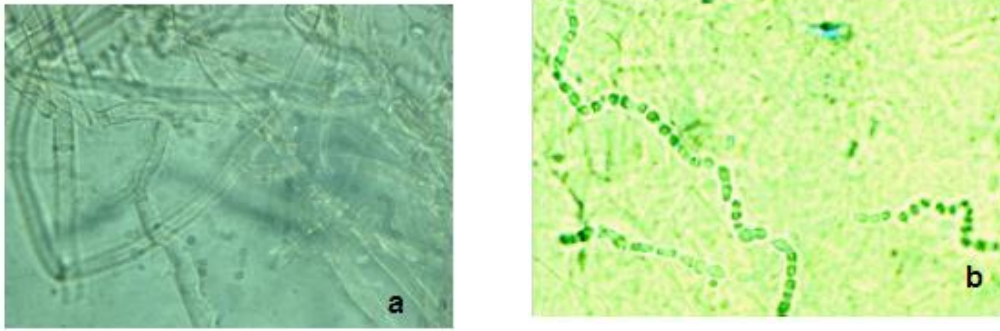


Figura 1 Hifas (a) e arthroconídios (b) característicos de dermatófitos.

Fonte: (<http://www.misodor.com/DERMATOSES%20INFANTIS.php>, 2014)

(www.mycology.adelaide.edu.au, 2014. Consultado em 3 Agosto 2014).

Fisiologicamente, estes fungos apresentam tolerância ao antifúngico cicloheximida e aumentam os valores do pH do meio para valores alcalinos em consequência do seu crescimento em meios de agar com glucose e peptona.

Os fungos obtêm a sua energia a partir da oxidação de compostos orgânicos carbonados, tais como a glucose. A nível metabólico, os fungos são versáteis produzindo metabolitos primários como o ácido cítrico, etanol e glicerol e secundários como antibióticos (penicilina) e aflotoxinas. Os fungos, em comparação com as bactérias, apresentam um crescimento lento, multiplicando-se em horas em vez de minutos (Murray, *et al.*, 2005).

Como já foi referido, os dermatófitos reproduzem-se através de esporos assexuados (reprodução assexuada).

A reprodução assexuada é normalmente a mais importante para a propagação da espécie, pois repete-se várias vezes ao ano. O estado assexuado ou imperfeito dos fungos é também designado como estado anamórfico do fungo (Freitas, 2000; Fischer e Cook, 1998).

Apesar da grande diversidade de fungos existentes, apenas cerca de 200 espécies possuem a capacidade de causar infeções fúngicas.

De um modo geral, existem três tipos de efeitos patogénicos associados a espécies fúngicas e respetivos produtos metabólicos, nomeadamente (Freitas, 2000):

(1) **Alergias:** resulta da interação entre um hospedeiro sensibilizado e antígenos fúngicos provocando uma reação imunológica aumentada. Esta situação ocorre com os esporos fúngicos disseminados pelo ar ou pode estar associada a elementos fúngicos que crescem comensalmente no hospedeiro. Os esporos fúngicos são a causa mais comum da asma extrínseca ou de outras manifestações alérgicas.

(2) **Toxinfecções:** Muito dos metabolitos secundários produzidos pelos fungos são bastante tóxicos para as células dos mamíferos. A doença poderá resultar da ingestão de alimentos contaminados com fungos *saprófitas* que ao se desenvolverem, produzem toxinas extracelulares (micotoxinas).

(3) **Micoses:** Uma grande variedade de alterações dermatológicas pode ser verificada em peles infetadas, nomeadamente escamação, vesículas, pústulas e graves reações inflamatórias. As lesões são caracterizadas inicialmente pela acumulação de neutrófilos na pele infetada, seguida de proliferação epidérmica e infiltração de células mononucleares na derme. As micoses têm uma base infecciosa. Os agentes causais possuem características que permitem atuar como patogénicos primários (Dermatófitos) ou oportunistas (leveduras e fungos filamentosos), segundo a (tabela 2).

Os membros do género *Trichophyton* apresentam colónias que podem ser peludas, pulverulentas, granulosas, lisas ou cerosas. A superfície das colónias é geralmente branca, amarelada ou mais raramente cor-de-rosa a roxa (figura 2).

A pigmentação na face interior da colónia varia muito de acordo com as espécies. As espécies mais frequentemente encontradas produzem numerosos microconídios e mais raramente macroconídios. A dimensão, a forma (desde piriforme, claviforme, esférica a alongada) e a disposição dos microconídios nas hifas (isolados ao longo das paredes das hifas ou agrupados em cachos) permite a identificação da espécie. Quando estão presentes, os macroconídios possuem paredes finas e lisas e formas variadas podendo ir de forma alongada, forma de lápis, claviforme e fusiforme a cilindro-fusiforme. Os testes fisiológicos (e.g. produção de urease) são também utilizados para a identificação dos isolados ao nível de espécie. As espécies deste género podem infetar a pele, o cabelo e as unhas (Lemsaddek, 2008).

Tabela 1 Géneros e espécies de dermatófitos (Padhye *et al.*, 1999).

<i>Epidermophyton</i>	<i>Microsporum</i>	<i>Trichophyton</i>
<i>E. floccosum</i>	<i>M. amazonicum</i>	<i>T. ajelloi</i>
<i>E. stockdaleae</i>	<i>M. appendiculatum</i>	<i>T. concentricum</i>
	<i>M. audouinii</i>	<i>T. eboreum</i>
	<i>M. boullardii</i>	<i>T. equinum</i>
	<i>M. canis</i>	<i>T. fischeri</i>
	<i>M. cookei</i>	<i>T. flavescens</i>
	<i>M. distortum</i>	<i>T. georgiae</i>
	<i>M. duboisii</i>	<i>T. gloriae</i>
	<i>M. equinum</i>	<i>T. gourvilii</i>
	<i>M. ferrugineum</i>	<i>T. kanei</i>
	<i>M. fulvum</i>	<i>T. langeronii</i>
	<i>M. gallinae</i>	<i>T. megninii</i>
	<i>M. gypseum</i>	<i>T. melis</i>
	<i>M. langeronii</i>	<i>T. mentagrophytes var. erinacei</i>
	<i>M. nanum</i>	<i>T. mentagrophytes var. granulosum</i>
	<i>M. persicolor</i>	<i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i>
	<i>M. praecox</i>	<i>T. mentagrophytes var. krajdinii</i>
	<i>M. racemosum</i>	<i>T. mentagrophytes var. goetzii</i>
	<i>M. ripariae</i>	<i>T. mentagrophytes var. mentagrophytes</i>
	<i>M. rivalieri</i>	<i>T. mentagrophytes var. nodulare</i>
		<i>T. mentagrophytes var. quinckeanum</i>
		<i>T. raubitschekii</i>
		<i>T. rubrum</i>
		<i>T. sarkisovii</i>
		<i>T. schoenleinii</i>
		<i>T. simii</i>

Tabela 2 Classificação das micoses (Koneman *et al.*, 2001).

MICOSES PROFUNDAS	MICOSES OPORTUNISTAS	MICOSES SUBCUTÂNEAS	MICOSES SUPERFICIAIS
<i>Blastomicoses</i>	<i>Aspergilioses</i>	<i>Cromomicoses</i>	<i>Dermatomicoses</i>
<i>Coccidioidomicoses</i>	<i>Candidíases</i>	<i>Maduromicoses</i>	<i>Tinea capitis</i>
<i>Aspergilioses</i>	<i>Geotricoses</i>	<i>Esporotricoses</i>	<i>Tinea corporis</i>
<i>Cromomicoses</i>			<i>Tinea cruris</i>
<i>Histoplasmoses</i>			<i>Tinea pedis</i>
<i>Paracoccidioidomicoses</i> (<i>blastomicose</i> <i>sulamericana</i>)			<i>Tinea versicolor</i>



Figura 2 *Trichophyton rubrum*.

Fonte: (http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Trichophyton_rubrum_var_rodhaini.jpg, 2014. Consultado em 3 Agosto 2014).

Os membros do género *Microsporum* (figura 3) exibem colónias que podem ser similares às apresentadas pelo género *Trichophyton* com coloração esbranquiçada, acinzentada, amarelada e ocasionalmente cor-de-rosa. A pigmentação na parte inferior da colónia varia muito consoante as espécies. Os membros deste género produzem micro e macroconídios, sendo que os últimos apresentam paredes espessas e rugosas,

sendo a principal característica na identificação dos isolados deste grupo. Os macroconídios apresentam várias morfologias de ovóide a cilíndrofusiforme e, dependendo das espécies, possuem um a quinze macroconídeos. Os microconídios são claviformes ou piriformes e ligados diretamente ou por meio de um esterigmata às paredes das hifas (Lemsaddek, 2008).



Figura 3 *Microsporium canis*.

Fonte: (http://en.wikipedia.org/wiki/File:Macroconidia_Microsporium_canis.JPG, 2014. Consultado em 3 Agosto 2014).

Pode ainda ser observada a presença de micelas em raquete, de corpos nodulares e de clamidósporos. Membros deste género podem provocar infeções da pele, do cabelo e mais raramente das unhas.

Os membros do género *Epidermophyton* (figura 4) diferem macroscopicamente dos géneros *Trichophyton* e *Microsporium* apresentando colónias com uma superfície aveludada, plana ou levantada e dobrada no centro, normalmente com uma cor verde-oliva ou amarelo-acastanhado. A zona inferior das colónias pode apresentar cores desde o acastanhado ao alaranjado. Em colónias mais velhas podem surgir pequenos tufo de micela branca, que correspondem a áreas de pleomorfismo. O género *Epidermophyton* caracteriza-se pela ausência de microconídios e pela presença de numerosos macroconídios claviformes de parede lisa. Neste género apenas a espécie *E. floccosum* infecta a pele, as unhas e raramente o cabelo (Lemsaddek, 2008).

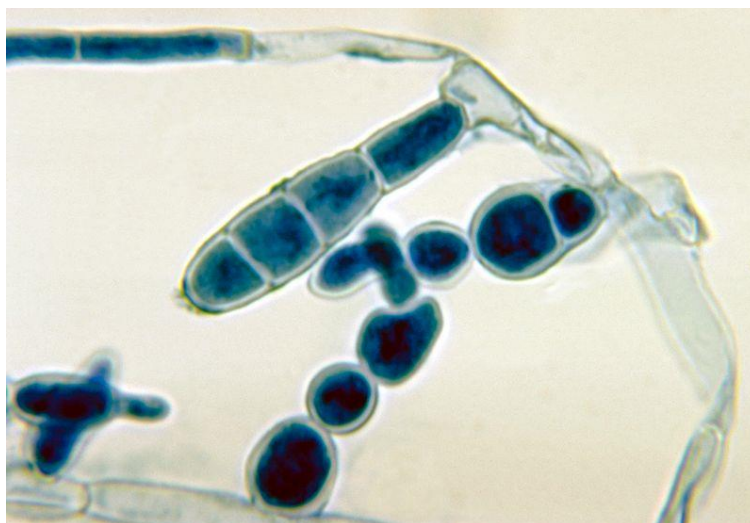


Figura 4 *Epidermophyton floccosum*.

Fonte: (http://en.wikipedia.org/wiki/File:Epidermophyton_floccosum_01.jpg, 2014. Consultado em 3 Agosto 2014).

II PATOLOGIAS ANTIFÚNGICAS

2.1 PATOLOGIAS E DIAGNÓSTICO

No caso das dermatofitoses a localização e o tipo das lesões facilita a identificação do agente patogénico (Hainer, 2003). Assim sendo, a hipótese de dermatofitose pode ser excluída se existir envolvimento de uma mucosa adjacente a uma erupção cutânea com eritema e descamação (Hainer, 2003).

Nestas situações, o diagnóstico mais provável é a candidíase (Hainer, 2003).

Os diversos tipos de dermatofitoses são classificados de acordo com o local da infeção, utilizando-se a palavra *tinea* seguida pelo termo em latim do local particular do corpo onde esta se desenvolve. Assim sendo, vai-se caracterizar as diferentes dermatofitoses de acordo com o tipo de lesão.

i) *Tinea unguium*

Também conhecida por onicomicose, é uma distrofia ungueal causada por qualquer espécie de fungo, dermatófito ou não dermatófito, e representa a infeção mais comum das unhas (mais de 50%), sendo os dermatófitos os responsáveis por 90% dos casos (Andrews, 2008; Cabrita, 1992; Hainer, 2003; Loo, 2007; Oakley, 2009; Roberts, 2003; Sethi, 2006; Sobera, 2008; Welsh, 2010).

A sua prevalência aumenta com a idade, atingindo os 20% nos indivíduos com mais de 60 anos e mais os homens que as mulheres.

Os principais agentes etiológicos desta patologia são as espécies *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum* (Sobera, 2008; Welsh, 2010).

As onicomicoses são um desafio para o clínico, na medida em que requerem longos períodos de tratamento, potenciais efeitos sistémicos da medicação e as recidivas são frequentes (Sobera, 2008).

A humidade, o trauma repetido da unha, a predisposição genética, o calçado oclusivo e a presença de patologia, tais como, diabetes, infeção pelo VIH, circulação periférica deficitária e outras formas de imunossupressão são fatores que contribuem para o seu aparecimento (Gupta, 2005; Oakley, 2009; Welsh, 2010).

A tinha da unha pode exibir três padrões distintos em função da porta de entrada do fungo na unha:

- **distal/ lateral subungueal**, a mais comum é caracterizada por unhas amarelas com hiperqueratose subungueal e onicólise, e que normalmente tem origem na tinha do pé existente na pele circundante;
- **superficial/ leuconíquia dermatofítica**, é provocada pela inoculação da lamina dorsal das unhas apresentando manchas brancas, opacas, bem delimitadas, que crescem no sentido do bordo livre;
- **subungueal proximal**, é associada a hospedeiros imunodeprimidos (Cabrita, 1992; Loo, 2007; Oakley, 2009; Roberts, 2003; Rodgers, 2001; Sobera, 2008; Welsh, 2010; Winston, 2006).

As infeções das unhas dos pés são largamente mais comuns do que as das mãos em regra ocorre tinha da unha da mão com infeção concomitante das unhas dos pés, e geralmente estão envolvidas várias unhas quer nas mãos quer nos pés, sendo raro que todas as unhas estejam afetadas, o que facilita a distinção em relação à psoríase (Cabrita, 1992, Sobera, 2008).

As alterações clínicas vão desde pequenas manchas esbranquiçadas até ao espessamento com destruição da lâmina da unha e à hiperqueratose subungueal, ocorre discromia, de cor esbranquiçada ou amarelada, superfície irregular, por vezes baça, espessamento,

fendilhação e descolamento, chegando a separar a unha em duas lâminas, de acordo com a (figura 5) (Cabrita, 1992).



Figura 5 *Tinea unguium* do dedo I do pé.

Fonte: (<http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/onychomycosis/>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

A *tinea unguium*, as onicomicoses causadas por fungos não dermatófitos, têm uma apresentação clínica e um tratamento idêntico. Assim sendo, é fundamental distingui-las de outras patologias como o trauma crônico, a psoríase, a doença vascular periférica, o tumor do leito ungueal, o líquen plano e o síndrome das unhas amarelas (de Berker, 2009; Hainer, 2003; Oakley, 2009; Rodgers, 2001; Scher, 2003; Welsh, 2010).

Um historial de *tinea pedis* com alterações da coloração da unha é altamente preditiva do diagnóstico de uma nova infeção fúngica (de Berker, D., 2009).

O método de diagnóstico padrão é efetuado por exame microscópico, contudo, é usual iniciar o tratamento na ausência de exame confirmatório (de Berker, 2009; Gupta, 2004).

ii) *Tinea capitis*

É a tinha do couro cabeludo, uma infeção do couro cabeludo e dos folículos pilosos e sobrancelhas, facilmente transmitida por maus hábitos de higiene (Hainer, 2003;

Higgins, 2012). É a infecção fúngica mais comum em crianças (Andrews, 2008; Hainer, 2003; Rakel, 2007; Sethi, A., 2006; Sobera, 2008). Após a queda, os cabelos afetados podem albergar organismos viáveis durante mais de um ano (Hainer, 2003; Rakel, 2007).

Clinicamente, existem três formas distintas:

- **Tricofítica** – associada ao género *Trichophyton*, caracteriza-se por áreas de peladas (alopécia) múltiplas, dispersas e monomorfas. Pode adquirir o aspeto de “alopécia de cotos negros” devido aos cabelos partidos junto ao couro cabeludo (Cabrita, 1992; Hainer, 2003; Rakel, 2007; Sobera, 2008; Sotiriadi, 2008).
- **Microspórica** – é constituída por áreas de peladas de dimensões variáveis, definidas e regulares, com tendência a confluírem, por vezes acompanhadas de outras mais pequenas, com uma superfície descamativa, segundo a (figura 6) (Cabrita, 1992; Sotiriadi, 2008). O agente etiológico é do género *Microsporum* (Cabrita, 1992; Sotiriadi, 2008).



Figura 6 Lesão provocada pela *Tinea capitis*.

Fonte: (http://en.wikipedia.org/wiki/File:Teigne_-_Tinea_capitis.jpg, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

- **Favosa** – originada essencialmente pelo *T. Schoenleinii* é, atualmente, rara em Portugal. Caracteriza-se pela chamada escútula ou crosta bem delimitada, em forma de favo, com cheiro a urina de rato (Cabrita, 1992; Sotiriadi, 2008). A sua evolução é crónica, levando à queda quase total do cabelo, em casos avançados (Cabrita, 1992; Sotiriadi, 2008). Pode apresentar-se sob a forma eritematosa folicular ou descamativa sendo que a forma descamativa tem um aspeto próximo da dermatite seborreica, (figura 7) (Cabrita, 1992).



Figura 7 Lesão provocada pela favorosa.

Fonte: (<http://www.edoctoronline.com/dermatology-atlas.asp?c=4&id=24884>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

A tinha do couro cabeludo pode conduzir a uma resposta do sistema imunológico designando-se de tinha kerion (Hainer, 2003; Rakel, 2007). Assim sendo, o couro cabeludo apresenta lesões inflamatórias, supurativas e pouco dolorosas, podendo acompanhar-se de adenomegalias cervicais e occipitais (Andrews, 2008; Hainer, 2003; Rakel, 2007; Sotiriadi, 2008). Embora o kerion tenda para a cura espontânea, pode originar alopecia cicatricial (Cabrita, 1992; Sotiriadi, 2008; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_scalp).

O diagnóstico diferencial inclui: alopecia areata, tricotilomania, alopecia de tração, dermatite seborreica e psoríase (Andrews, 2008; Hainer, 2003; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_scalp, 2014).

iii) *Tinea barbae*

A tinha da barba afeta a pele e os pelos faciais da zona da barba em homens adultos e mulheres com hirsutismo, (figura 8) (Hainer, 2003; Rakel, 2007). Ocorre com maior incidência em indivíduos que trabalham em contacto com animais, uma vez que o agente causal é transmitido por estes (Hainer, 2003).

A *tinea barbae* pode originar descamação, pústulas foliculares e eritema, podendo ocorrer alopecia no centro da lesão (Rakel, 2007; Sobera, 2008;).

Quando se retira um pelo da barba não ocorre dor, contrariamente ao que acontece nas infeções bacterianas, o que ajuda no diagnóstico (Hainer, 2003).

O diagnóstico diferencial abrange as seguintes condições: foliculite bacteriana, dermatite perioral, pseudofoliculite da barba, dermatite de contacto e herpes simplex (Hainer, 2003).



Figura 8 Lesão provocada pela *Tinea barbae*.

Fonte: (<http://www.skindsight.com/adult/tineaBarbaeRingwormofBeard.htm>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

iv) *Tinea corporis*

A tinha do corpo é uma dermatofitose que afeta a pele exposta, nomeadamente, do tronco e das extremidades, que não contenham pelos, tais como a região inguinal, as palmas das mãos e as plantas dos pés (Rakel, 2007; Sobera, 2008; Weinstein, 2002).

Esta patologia é maioritariamente causada por espécies de *Tricophyton*, mais especificamente *T. rubrum*, o dermatófito mais comum em países desenvolvidos (Ameen, 2010; Andrews, 2008; Sobera, 2008).

Esta tinha manifesta-se tipicamente como uma ou várias lesões anulares descamativas, com atenuação central e bordo ligeiramente elevado e eritematoso (figura 9) (Hainer, 2003; Rakel, 2007; Sobera, 2008; Weinstein, 2002).

O bordo pode apresentar pústulas ou pápulas foliculares e o prurido nem sempre se manifesta (Hainer, 2003; Sobera, 2008).

O diagnóstico diferencial faz-se com eczema numular, doença de Lyme, pitíriase versicolor, pitíriase rosada, granuloma anular, dermatite de contacto e psoríase (Hainer, 2003).

A utilização prematura de glucocorticóides pode modificar a aparência das lesões, situação designada como *tinea incógnita* (Craft, 2006; Sobera, 2008).



Figura 9 Lesão provocada pela *Tinea corporis*.

Fonte:(<http://dermatoweb2.udl.es/atlas.php?idfoto=402627&lletra=t&pag=1&idsubme nu=2620&idapartat=3598&idsubapartat=>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

v) *Tinea cruris*

A *tinea cruris* é uma infeção dermatófito da região inguinal que ocorre predominantemente no sexo masculino. No entanto, pode ocorrer em mulheres pós-puberdade com excesso de peso ou que usem calças apertadas (Hainer, 2003; Andrews, 2008; Cabrita., 1992; Rakel, 2007; Sobera, 2008).

Esta patologia está frequentemente associada à *tinea pedis*, uma vez que o vestuário é contaminado ao passar pelos pés, entrando posteriormente em contacto com a região inguinal (Hainer, 2003; Sobera, 2008).

Sendo concomitantes a etiologia de ambas é comum: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum* (Andrews, 2008).

Clinicamente, afeta a região proximal e interna das coxas, podendo estender-se à região glútea e ao abdômen poupando, no entanto, o escroto (Hainer, 2003; Craft, 2010; Rakel, 2007; Sobera, 2008;

http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_body_and_groin, 2014). No caso do escroto ser afetado ou se existirem erosões ou pústulas satélite, deve ser considerada uma lesão por candidíase (Sobera, 2008).

A *tinea cruris* caracteriza-se por áreas eritematosas, maceradas, com bordos elevados e descamativos, acompanhados de pústulas e vesículas, que pode ser acompanhada de prurido e ardor (Andrews, 2008; Hainer, 2003; Rakel, 2007; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_body_and_groin).

O diagnóstico diferencial realiza-se com candidíase das pregas, eritrasma, intertrigo mecânico, psoríase e dermatite seborreica (Hainer, 2003; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_body_and_groin, 2014).

vi) *Tinea pedis*

A tinha do pé, vulgarmente conhecida como pé de atleta, é a dermatofitose mais frequente. A sua incidência, juntamente com a das onicomicoses, tem vindo a aumentar devido às mudanças no estilo de vida que incluem a urbanização, a utilização de banhos comuns em piscinas e saunas e de calçado oclusivo, mas também devido ao aumento da diabetes e da infeção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) (Ameen, 2010; Gupta, 2008; Sobera, 2008; Weinstein, 2002).

Ocorre comumente em adolescentes, mas é rara em crianças antes da puberdade (Andrews, 2008; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_foot).

É caracterizada pela presença de fissuras, maceração e descamação dos espaços interdigitais. Os doentes queixam-se de prurido e ardor (Hainer, 2003; Gupta, 2005; Rakel, 2007; Sobera, 2008; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_foot, 2014).

Quando causada por *T. rubrum*, afeta as regiões plantares com espessamento e descamação, acompanhando-se de eritema e hiperqueratose dos calcanhares, plantas e faces laterais dos pés, (figura 10) (Gupta, 2005; Hainer, 2003; Weinstein, 2002). Em alguns casos aparecem vesículas, pústulas e, por vezes, bolhas geralmente na região plantar dos pés (Hainer, 2003; Andrews, 2008; Gupta, 2005).

O diagnóstico diferencial inclui a dermatite de contacto, o eczema e a psoríase (Hainer, 2003).



Figura 10 Lesão provocada pela *Tinea pedis*.

Fonte: (<http://www.ourhealthnetwork.com/conditions/FootandAnkle/AthletesFoot.asp>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

vii) *Tinea manuum*

A tinha da mão é a infeção fúngica de uma ou de ambas as mãos que ocorre frequentemente em indivíduos com *tinea pedis* (Hainer, 2003; Sobera, 2008).

Caracteriza-se por hiperqueratose e desidratação da superfície palmar da mão (figura 11). Quando as unhas das mãos estão afetadas, podem ocorrer o aparecimento de vesículas e descamação, semelhantes ao eczema desidrótico (Hainer, 2003).

O diagnóstico diferencial, engloba o eczema desidrótico, a dermatite de contacto, a psoríase e as calosidades (Hainer, 2003).



Figura 11 Lesão provocada pela *Tinea manuum*.

Fonte: (http://www.medicalook.com/Skin_diseases/Tinea.html, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

2.2 ANTIFÚNGICOS

A terapia antibacteriana só se iniciou nos anos 40, após o início da produção em larga escala da penicilina devido à baixa incidência de infecções por fungos face à gravidade das infecções bacterianas. Assim, o desenvolvimento dos antifúngicos tópicos e sistémicos foi atrasado (Sheehan *et al.*, 1999). Contudo, o conhecimento científico obtido nos estudos sobre antibacterianos revelou-se extremamente útil para o desenvolvimento e produção de antifúngicos (Rex *et al.*, 2001). Os estudos sobre a sensibilidade aos antifúngicos constituem uma área de grande interesse no que diz respeito aos dermatófitos.

A (figura 12) ilustra, em termos temporais, a introdução de alguns antifúngicos atualmente utilizados na terapêutica antifúngica.

i) Griseofulvina

Nos anos 80 e 90 do século ocorreu um aumento significativo no número de indivíduos infetados por fungos resultante da disseminação da infeção VIH/SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), do aumento da utilização de agentes imunossupressores associado aos transplantes, da quimioterapia e da utilização de cateteres em técnicas médicas (Sheehan *et al.*, 1999).

Infeções fúngicas e dermatologia - Função do farmacêutico no apoio à terapia

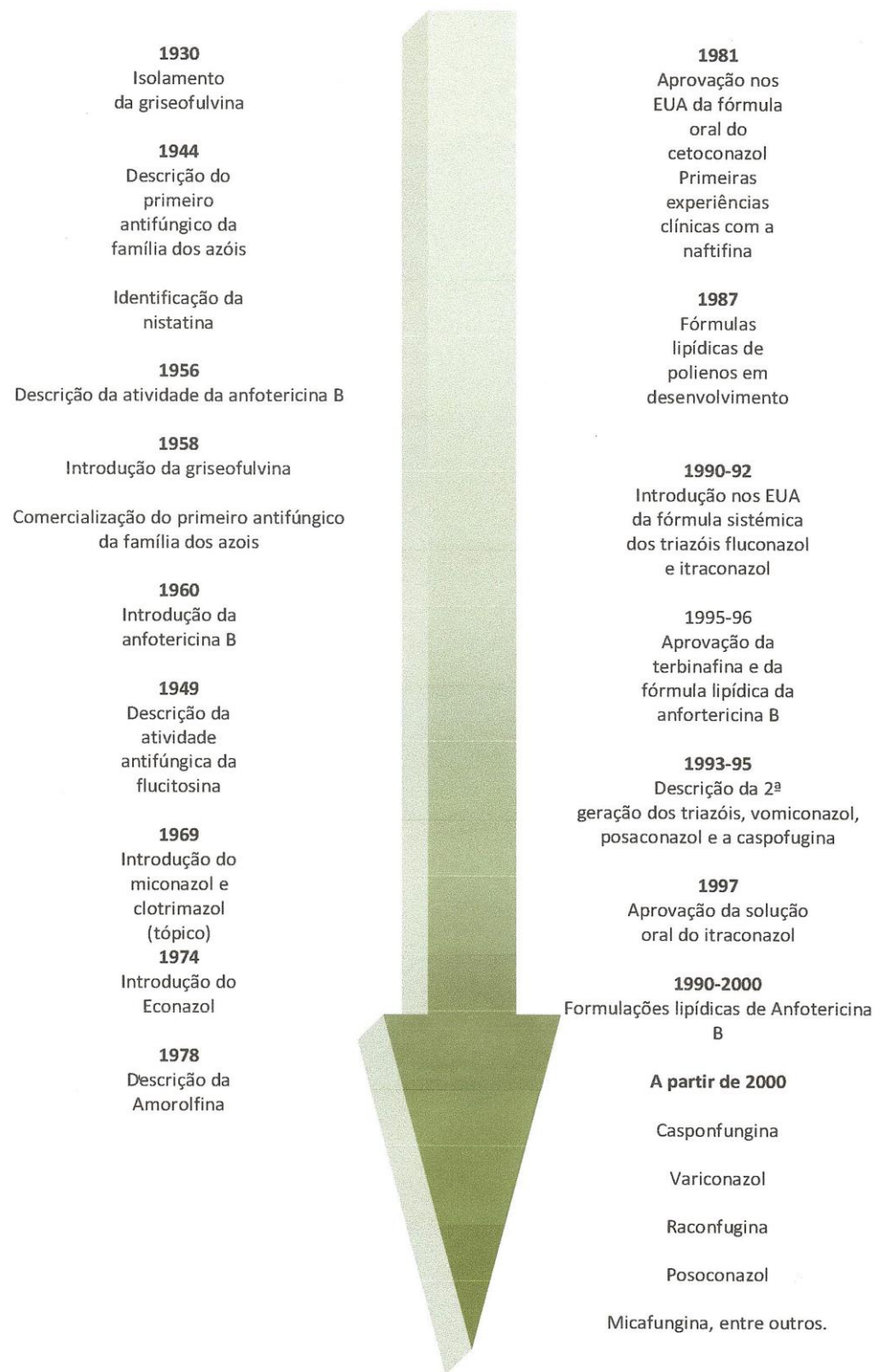


Figura 12 Desenvolvimento dos antifúngicos ao longo do século XX (adaptado de Sheehan *et al.*, 1999).

O aumento das infecções fúngicas graves, nomeadamente as sistêmicas, impulsionou a indústria farmacêutica na pesquisa de agentes antifúngicos e, nos anos 90, foi introduzida a terbinafina, da família das alilaminas e uma nova fórmula da anfótericina B, da família dos poliénicos (Sheehan *et al.*, 1999).

O isolamento da griseofulvina (figura 13) ocorreu em 1939 e os primeiros compostos dos grupos do azóis e poliénicos entre 1944 e 1949, contudo, a utilização clínica só acontece em 1958 (Sheehan *et al.*, 1999).

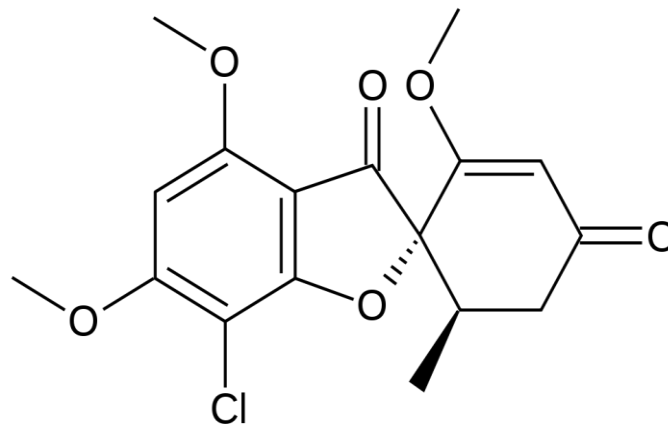


Figura 13 Estrutura química da griseofulvina.

Fonte:(<http://pt.wikipedia.org/wiki/Griseofulvina#mediaviewer/Ficheiro:Griseofulvin.svg>, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

A griseofulvina foi o primeiro antifúngico químico com capacidade seletiva contra os fungos a ser testado em humanos (Odds, 2003a). Este fármaco, produzido por *Penicillium griseofulvum*, (figura 14) é insolúvel em água mas pode ser tomada oralmente sob a forma microcristalina, acumulando-se nas células precursoras da queratina da pele, unhas e cabelo (Deacon, 2006).



Figura 14 *Penicillium griseofulvum*.

Fonte: (http://www.fermentek.co.il/cyclopiazonic_acid.htm, 2014. Consultado em 12 Agosto 2014).

A griseofulvina apresenta uma ação exclusivamente fungistática e é utilizada exclusivamente para controlar o desenvolvimento da infecção dos tecidos queratinizados. Em infecções graves o tratamento terá de ser prolongado até todos os tecidos estarem sãos (Deacon, 2006).

O mecanismo de ação da griseofulvina está associado á interferência na polimerização dos microtúbulos dos fungos na fase mitótica, não tendo qualquer efeito sobre as células dos mamíferos. Essa interferência causa anomalias na divisão celular, bem como um crescimento anormal resultante da perturbação do transporte intracelular associado aos microtúbulos (Odds, 2003a), contudo, em testes de germinação de esporos de fungos em meio com griseofulvina observara-se alterações no crescimento das hifas, incluindo espessamento da parede associado a um elevado depósito de glucano.

Após a griseofulvina não foi descoberto nenhum outro fármaco clinicamente útil com ação sobre os microtúbulos (Odds, 2003a). A utilização deste antifúngico está a ser substituído progressivamente por outros fármacos, menos tóxicos, nomeadamente a nível hepático, e que requerem um período de tratamento mais curto (Deacon, 2006).

A ação da griseofulvina limita-se aos dermatófitos e foi durante muito tempo o principal fármaco usado no tratamento de micoses.

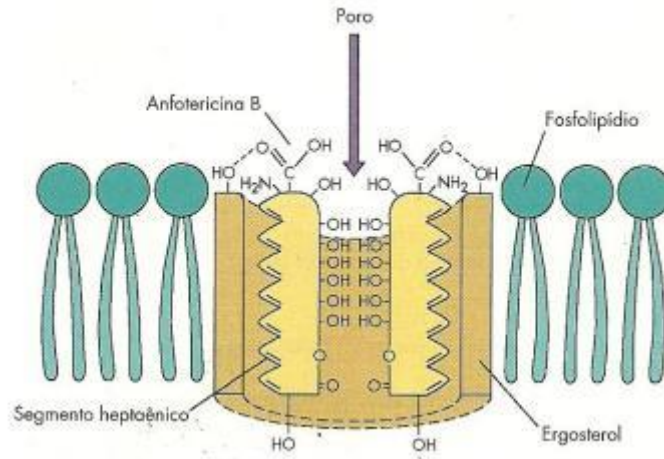


Figura 16 Mecanismo de ação dos antifúngicos poliênicos. (Murray *et al.*, 2004)

O tipo de açúcar aminado presente e o tamanho do anel de latona da estrutura dos poliênicos conferem-lhe uma elevada afinidade para o ergosterol (presente na membrana dos fungos) em relação ao colesterol (presente na membrana dos mamíferos), tornando estes antifúngicos de toxicidade seletivas (Deacon, 2006).

A principal indicação terapêutica da anfotericina B é o tratamento de micoses sistêmicas graves. É administrada por via intravenosa e deve ser administrada principalmente a pacientes com potencial risco de infeções fúngicas, como é o caso dos doentes com SIDA, em doentes com febre e neutropenia grave, em doentes com patologias hematológicas malignas e em doentes imunossuprimidos. Este fármaco não deve ser usado para tratar infeções fúngicas não invasivas, tais como “sapinhos”, candidíase vaginal e candidíase esofágica e em doentes com valores normais de neutrófilos.

A utilização intravenosa da anfotericina B provoca efeitos tóxicos sérios, sobretudo ao nível dos rins (Odds, 2003a). A lesão renal induzida pela anfotericina B evidencia-se muito mais em termos funcionais do que morfológicos. A lesão funcional caracteriza-se por ser um mecanismo vascular, em que se verifica uma disfunção do fluxo sanguíneo renal, o que resulta na lesão morfológica na célula tubular e conseqüentemente numa diminuição da taxa de filtração glomerular com distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base. Para diminuir a toxicidade e melhorar a eficácia terapêutica a anfotericina B foram desenvolvidas diversas formulações lipídicas, tais como: anfotericina B lipossômica, (figura 17), (AmBisome[®]), dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD, Amphocil[®]) e o complexo lipídico de anfotericina B (ABL, Abelcet[®]). Estas formulações

apresentam baixa toxicidade renal com relação à formulação convencional (Lima, 2005).

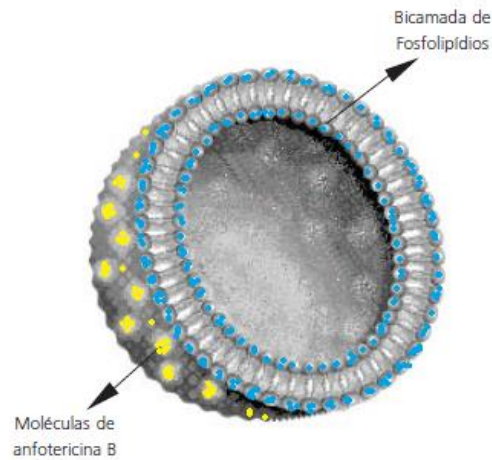


Figura 17 Esquema representativo da estrutura da anfotericina B lipossômica (Lima, 2005).

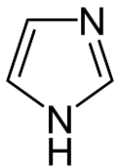
iii) Azóis

O terceiro grupo de antifúngicos a ser empregue no tratamento das micoses foram os azóis, entre os quais os imidazóis e os triazóis (figura 18).

Os azóis constituem um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com amplo espectro de ação. Os principais fármacos disponíveis incluem fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol e econazol. Estes antifúngicos inibem a biossíntese do ergosterol a partir do lanosterol, bloqueando o centro ativo de uma enzima designada lanosterol-1,4-demetilase, de acordo com a (figura 19).

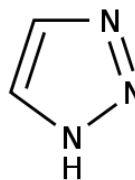
O impedimento desta via enzimática conduz à ausência do ergosterol na membrana do fungo alterando a sua fluidez e conseqüentemente o desenvolvimento normal do fungo (Odds, 2003a). A eficiência antifúngica dos azóis deve-se à sua maior afinidade para a enzima lanosterol-1,4-demetilase dos fungos em relação à dos mamíferos (Sheehan *et al.*, 1999).

Imidazol

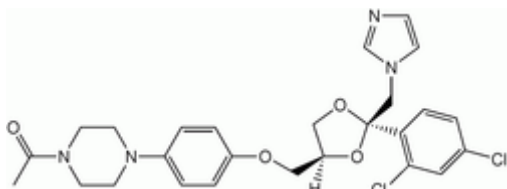


CETOCONAZOL

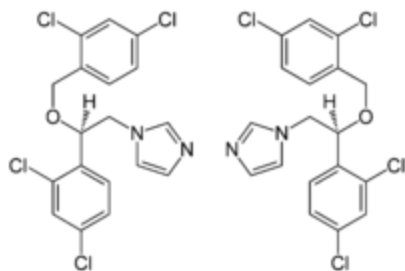
Triazol



FLUCONAZOL



MICONAZOL



ITRACONAZOL

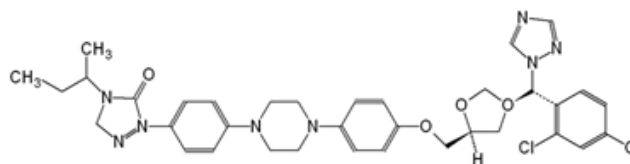


Figura 18 Estrutura base dos azóis e respetivos exemplos.

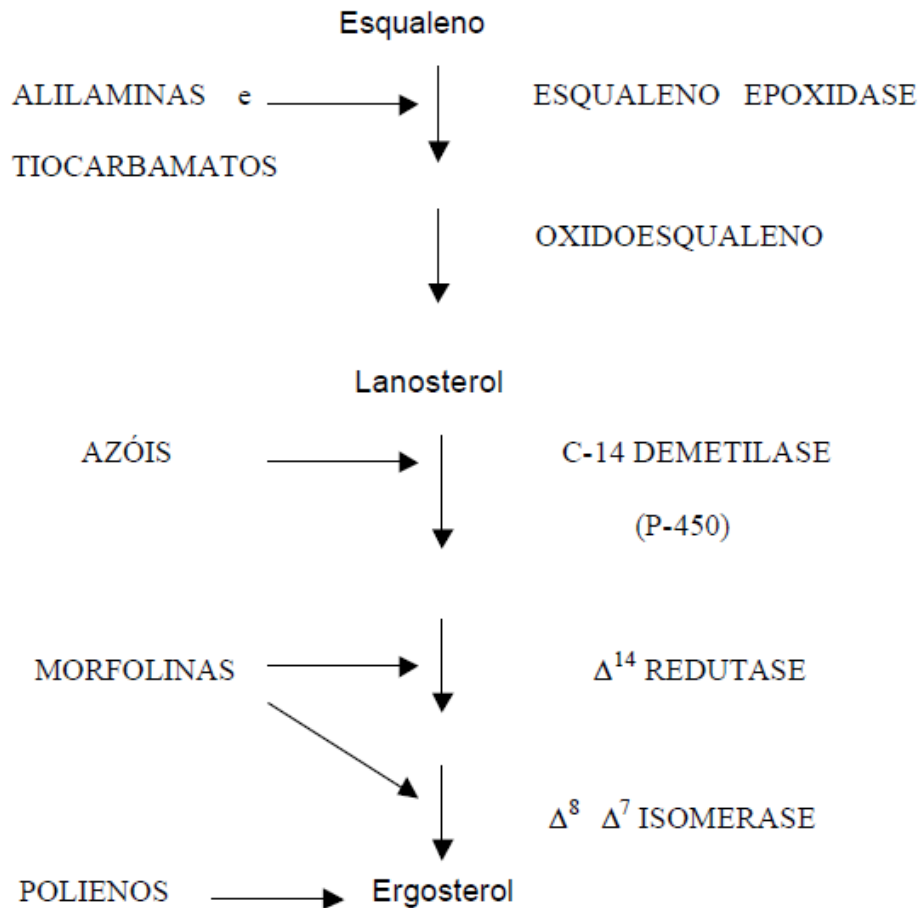


Figura 19 Via sintética do ergosterol e respectivos inibidores

Fonte: (<http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/importancia-clinica-los-mecanismos-resistencia-los-hongos-13039662-formacion-medica-continuada-2002>. Consultado em 12 Agosto 2014).

Os primeiro imidazol surgiu em 1944, contudo, o interesse da comunidade científica por este grupo de antifúngicos só ocorreu em 1958 aquando da introdução do clormidazol no mercado. No final dos anos 60 e nos anos 70, três novos imidazóis foram introduzidos tratando-se do miconazol, clotrimazol e econazol, e em 1981, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou outro antifúngico desta família (cetoconazol) para utilização sistémica que permaneceu durante muitos anos como o único antifúngico oral. No entanto, a baixa taxa de resposta terapêutica, a frequente recorrência da maioria das infeções fúngicas, associadas à toxicidade desta fármaco, impulsionou o desenvolvimento dos triazóis que surgiram nos anos 90 com o fluconazol. Este grupo

demonstrou um espectro largo combinado com uma toxicidade reduzida quando comparado aos imidazóis (Maertens, 2004).

O espectro de ação das duas fármacos fluconazol e itraconazol é considerado estreito, comparado com a diversidade das espécies responsáveis por infeções fúngicas.

A atividade do fluconazol é limitada aos dermatófitos, *Cryptococcus neoformans*, *C. albicans* e a fungos dimórficos. Não foi registada qualquer atividade destes fármacos para a *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e *Zigomicetes* (Maertens, 2004).

Assim, a segunda geração de triazóis apareceu para colmatar as falhas observadas com o fluconazol e o itraconazol.

Na tentativa de melhorar a potência e o espectro de ação destes aparece o voriconazol aprovado em 2002 pela FDA (Herbrecht, 2004). Este fármaco apresenta *in vitro* um espectro de ação contra os fungos patogénicos de importância médica (*e.g. dermatófitos, C. neoformans, Candida spp., Aspergillus spp.*) apesar de não atuar contra *Zigomicetes*

No entanto, o voriconazol ainda não é o azol ideal, uma vez que foram observadas interações deste com outros fármacos e disfunção hepática nos doentes (Maertens, 2004).

Com o mesmo objetivo que levou ao desenvolvimento do voriconazol, o posaconazol, foi aprovado pela FDA em 2006 (*Drug Approvals*), este fármaco é oito vezes, *in vitro*, mais potente que o fluconazol e possui o espectro de ação que inclui as *Zigomicetes* (Maertens, 2004).

iv) Alilaminas

A outra classe de antifúngicos que intervém com a via metabólica de biossíntese do ergosterol é a classe das alilaminas (figura 20). Estas atuam por inibição da enzima esqualeno epóxidase da biossíntese do ergosterol, segundo a (figura 19) (Odds *et al.*, 2003b).

A morte celular está relacionada com a acumulação do esqualeno, precursor do ergosterol, resultando no aumento da permeabilidade membranar e conduzindo à perturbação da organização celular (Ghannoum *et al.*, 1999).

Esta classe de fármacos antifúngicos é representada pela terbinafina.

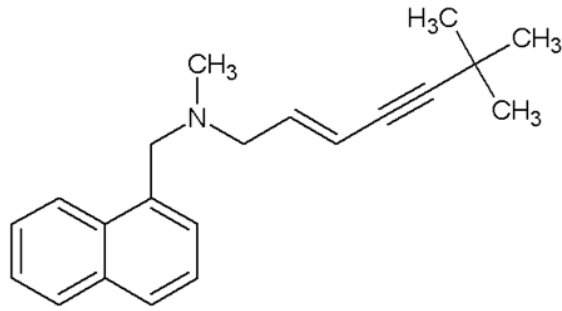


Figura 20 Estrutura da terbinafina.

Fonte:(<http://pt.wikipedia.org/wiki/Terbinafina#mediaviewer/Ficheiro:Terbinafine.png>. Consultado em 12 Agosto 2014).

A terbinafina, aprovada em 1998 pela FDA, apresenta uma atividade elevada contra dermatófitos quer *in vitro* quer *in vivo* (Ghannoum, 1999), tendo-se tornado o fármaco mais utilizado para o tratamento de infeções nas unhas, pele e cabelos (Odds, 2003a).

v) Morfolinas

As morfolinas apresentam outra classe de antifúngicos que tem como representante único a amorolfina (figura 21), um fármaco de uso exclusivamente tópico que possui atividade fungistática e fungicida e o seu espectro de ação inclui dermatófitos, fungos dimórficos e alguns filamentosos, fungos demáceos e leveduras. O mecanismo de ação é baseado na inibição da síntese de ergosterol bloqueando duas etapas sucessivas da sua biossíntese, mediadas pelas enzimas $\Delta 14$ -redutase e $\Delta 7$ - $\Delta 8$ -isomerase (figura 19). A acumulação de esqualeno e de outros metabólitos intermediários originam a ação fungicida. A amorolfina é usada no tratamento das onicomicoses na formulação de creme e esmalte (“lacquer”), sendo que a última tem libertação prolongada do fármaco na unha, possibilitando apenas uma aplicação semanal (Sánchez-Carazo *et al.*, 1999; Lacaz *et al.*, 2002; Sidrin, 2004).

i) Equinocandinas

A classe das equinocandinas é uma das mais recentemente estudadas e tem como mecanismo de ação a inibição da síntese do $\beta(1,3)$ -D-glucano um dos componentes da parede celular dos fungos; parede esta que consiste de uma camada externa de

manoproteínas e uma camada interna composta por uma malha de $\beta(1,3)$ -D-glucano e quitina, entrelaçados com algumas moléculas de manoproteínas (Lacaz *et al.*, 2002; Adams, 2007). Os fungos que não podem sintetizar a β -glucano não conseguem manter a forma e rigidez celular o que resulta na lise celular fúngica (Chandrasedhar, 2006).

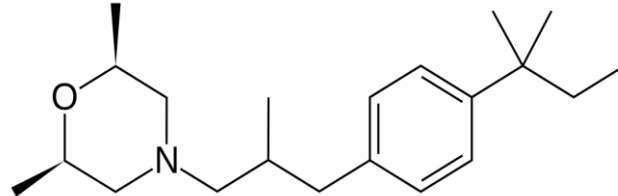


Figura 21 Estrutura da amorolfina.

Fonte: (<http://pt.wikipedia.org/wiki/Amorolfina#mediaviewer/Ficheiro:Amorolfine.svg>;
Consultado em 12 Agosto 2014).

Existem, no momento, três representantes dessa classe destinados à administração intravenosa: caspofungina (figura 22) micafungina e anidulafungina.

A caspofungina foi o primeiro fármaco da classe a ser aprovado para uso em humanos e é utilizada para tratamento sistémico de aspergilose invasiva, candidíases e pneumocistose; apresentando também atividade limitada contra *Scedosporium* e *Fusarium spp.* (Lacaz *et al.*, 2002; Adams, 2007).

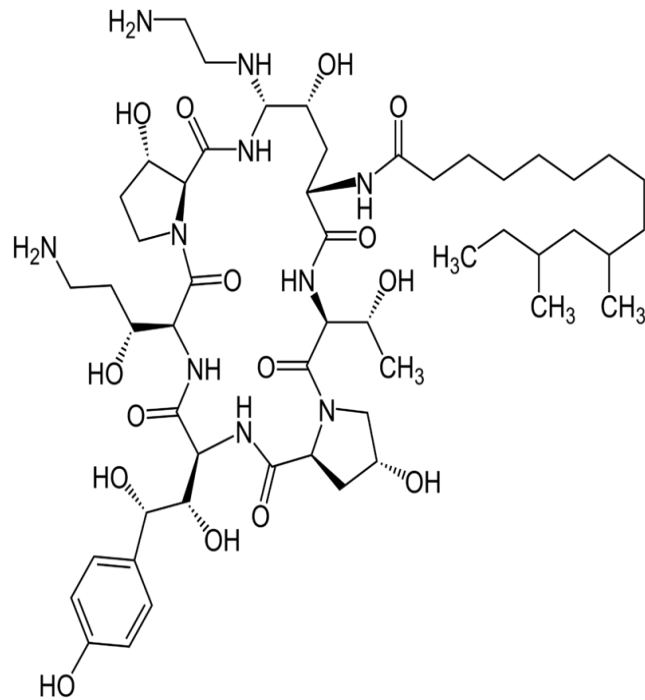


Figura 22 Estrutura da caspofungina.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Caspofungina#mediaviewer/Ficheiro:Caspofungin.png>. Consultado em 12 Agosto 2014).

2.3 RESISTÊNCIAS DOS ANTIFÚNGICOS

Os principais mecanismos bioquímicos e moleculares que contribuem para o fenótipo de resistência a fármacos em eucariotas são a redução da captação do fármaco; a modificação ou a degradação metabólica do fármaco pela célula; a alterações na interação do fármaco com o centro ativo das enzimas, (figura 23), mutações pontuais, a superexpressão da molécula alvo, a amplificação e conversão génica (recombinação); o stress celular, e o aumento do efluxo celular, (figura 24), por exemplo, por uma maior expressão das bombas de efluxo e dos transportadores do tipo ABC (ATP binding cassette) (Martinez-Rossi, 2008).

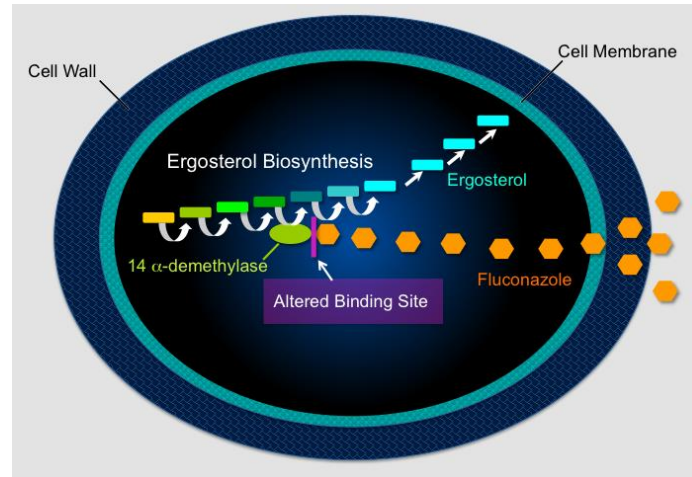


Figura 23 Alteração na interação da fármaco com o centro ativo das enzimas.

Fonte: (<http://depts.washington.edu/hiv aids/oral/case4/discussion.html>. Consultado em 11 Agosto 2014).

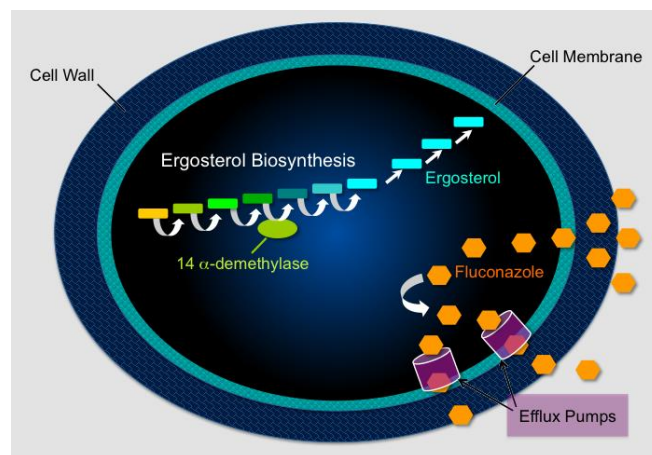


Figura 24 Funcionamento das bombas de efluxo para a eliminação do fármaco.

Fonte:(<http://depts.washington.edu/hiv aids/oral/case4/discussion.html>. Consultado em 11 Agosto 2014).

A resistência primária à anfotericina B é de ocorrência limitada, apenas alguns agentes patogênicos emergentes tais como *Aspergillus spp.*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Scopulariopsis spp.* e *Trichosporon beigeli*, apresentam alguma resistência primária (Canuto, 2002; Cuenca-strella *et al.*, 2006).

De igual modo, a resistência secundária a fármacos poliênicos é pouco prevalente entre as espécies fúngicas. No entanto, alguns casos de infecção disseminada por estirpes de *candida* desenvolveram resistência à anfotericina B durante o tratamento antifúngico (Perea, 2002; Rogers, 2006). A resistência aos poliênicos está primariamente relacionada a alterações qualitativas e quantitativas dos lipídios da membrana celular fúngica (Canuto, 2002).

Os mecanismos bioquímicos de resistência aos antifúngicos poliênicos incluem a diminuição da quantidade de ergosterol sem alteração da composição da membrana, a alteração da membrana dos fungos por esteróides com maior afinidade pelos poliênicos e a reorientação dos esteróides na membrana existentes, tornaram a ligação dos poliênicos menos favorável quer termodinâmica quer estericamente (Baker, 2006), o aumento da atividade da catalase celular minimiza a destruição oxidativa produzida pelos fármacos poliênicos e a diminuição do conteúdo de β -1, 3-glucano que estabiliza a parede celular fúngica que influencia o acesso de macromoléculas como a anfotericina B à membrana plasmática (Loeffler, 2003; Sanglard, 2002).

Essas alterações da membrana fúngica parecem estar associadas a mutações nos genes tais como o gene ERG2 ou o gene ERG 3 (Klepser, 2001).

Diferentes mecanismos moleculares de resistência aos azóis são possíveis (Espinel-Ingroff, 2008; Loeffler, 2003, nomeadamente resistência por aumento da expressão das bombas de efluxo que regulam o transporte intracelular de derivados azóis devido à superexpressão dos genes CDR1 e CDR2 codificadores dos transportadores ABC e do gene MDR1 codificador dos transportadores MSF que diminuem a suscetibilidade à maioria dos azóis de uso clínico e ao fluconazol, respetivamente (Mellado *et al.*, 2002; Mishra *et al.*, 2007).

O mecanismo diretamente relacionado com resistência aos azóis é a alteração estrutural da enzima 14- α lanosterol demetilase (ERG11p) que é o local de ação dos derivados azóis e a enzima chave na síntese do ergosterol, (figura 19). Essa enzima é produto do gene CYP51/ ERG11 e qualquer mutação na sua sequência levam a mudanças conformacionais da enzima, afetando a afinidade desta com os azóis (Prasad, 2005; Sanglard, 2002).

O aumento da expressão do gene ERG11 também pode contribuir para resistência aos derivados azóis (Klepser, 2001). A alteração na via biossintética do ergosterol é outro

mecanismo associado à resistência aos azóis. A enzima C-5,6 esteroide desnaturase codificada pelo gene ERG3 catalisa a conversão de 14- α metilfecosterol em 14- α metilergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol. A mutação do gene ERG3 suprime o efeito tóxico do fármaco (Mishra *et al.*, 2007; White *et al.*, 1998).

Na (tabela 3) estão compilados alguns dos mecanismos de resposta e resistência dos dermatófitos aos diferentes agentes antifúngicos, quer aos utilizados na prática médica quer aos compostos que ainda estão em fase de ensaios.

2.4 TERAPIAS E RECOMENDAÇÕES

Antes recomendar qualquer tratamento devem-se ter em conta diversos fatores tais como as comorbilidades do doente, as interações com outros medicamentos, os efeitos adversos, a probabilidade de adesão à terapêutica, a idade do doente e os custos monetários (Welsh, 2010; Jaffe, 1998).

Apesar das onicomicoses começarem a ser vistas como uma patologia do que um mero problema estético, os doentes podem sentir-se inseguros afetando a sua condição social, temer situações de maior intimidade e apresentar dor durante a atividade física (Jaffe, 1998). O recurso à terapia oral deve ter em conta os efeitos secundário.

Em casos de resistência, a avulsão das unhas afetadas constitui um recurso, mas não evita uma eventual recidiva (Cabrita, 1992).

A remoção não traumática das unhas com uma pomada de ureia a 40%, que funciona como um *peeling* que vai eliminando as camadas superiores da unha, é preferível à remoção cirúrgica que pode ser dolorosa e afetar permanentemente o leito ungueal (figura 25) (Gupta, 2008; Welsh, 2010).

É também importante esclarecer o doente acerca da morosidade do sucesso do tratamento, das medidas preventivas, da necessidade de seguimento a longo prazo para identificação precoce de eventuais recidivas e de que a unha poderá não retomar o seu aspeto habitual após a erradicação da infeção (Gupta, 2008; Oakley, 2009; http://www.cks.nhs.uk/fungal_nail_infection/view_whole_topic. Acedido a 3 Agosto 2014).

Para uma melhor compreensão do tipo de terapias realizados para onicomicoses, estas serão descritas neste trabalho de acordo com a patologia. Também serão abordados

Infecções fúngicas e dermatologia - Função do farmacêutico no apoio à terapia

quatro tópicos sobre tratamento de onicomicose em crianças e adolescentes, em idosos, em diabéticos.

Tabela 3 Mecanismo de ação, prováveis mecanismos de resistência e genes associados á resistência aos fármaco para *Trichophyton rubrum* (Martinez-Rossi, 2008).

FÁRMACOS	MECANISMO DE AÇÃO	PROVÁVEIS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	GENES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA
TERBINAFINA	Inibição da esqualeno epóxidase	Modificação da enzima alvo através de mutação Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a) Superexpressão de salicilato monooxigenase (degradação da fármaco?)	TruMDR2, transportador tipo ABC
FLUCONAZOL,	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol desmetilase	Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a)	TruMDR1, TruMDR2 Transportador tipo ABC
CETOCONAZOL	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da fármaco Superexpressão da enzima lanosterol 14- α demetilase	TruMDR1, TruMDR2
TIOCONAZOL	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a)	TruMDR2
ANFOTERICINA B	Liga-se ao ergosterol desestabilizante das funções da membrana	Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a)	Transportador multifármaco RND/sistema de transporte multifármaco tipo ABC, bomba de efluxo multifármaco celular dirigida pelo Na ⁺
GRISEOFULVINA	Inibição da mitose	Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a)	TruMDR1, TruMDR2, transportador tipo ABC
ACRIFLAVINA	Inibição da topoisomerases/ intercalante do RNA e DNA	Aumento do efluxo da fármaco Adaptação ao stress(a)	TruMDR2
4NQO	Modificação do DNA, ação mutagénica	Aumento do efluxo da fármaco	TruMDR2

a) Adaptação ao estresse: resposta não especifica a exposição a fármacos.



Figura 25 Procedimento para a remoção não traumática da unha.

Fonte: (<http://dicasutil.blogspot.pt/>, 2014.Acedido a 14 Agosto 2014).

i) ***Tinea capitis e Tinea barbae***

O tratamento tópico não é eficaz na *tinea capitis*, sendo necessário recorrer à terapêutica sistémica para que o fármaco penetre nos folículos capilares (Andrews, 2008, Hainer, 2003; Gupta, 2008).

Apesar do uso da griseofulvina ser considerado o tratamento de eleição em crianças, no entanto, esta não se encontra disponível em Portugal, usando-se a terbinafina durante quatro semanas que apresenta uma eficácia idêntica à da griseofulvina para o género do *trichophyton*, mas não para o género *microsporum*. Este tratamento está aprovado em crianças a partir dos 2 anos, com dosagens de 62,5 mg/dia em crianças com peso inferior a 20 kg; 125 mg/dia em crianças com peso compreendido entre 20 e 40 kg e 250 mg/dia para peso superior a 40 kg (Andrews, 2008; Hainer, 2003; Higgins, 2000).

Devido à possibilidade de toxicidade hepática, a função hepática deve ser avaliada antes do início da terapêutica e ao longo do tratamento (Andrews, 2008; Rakel, 2007).

O itraconazol em comprimidos podem ser usados no tratamento da tinha do couro cabeludo em esquema contínuo (5 mg/kg/dia durante 4 semanas, num máximo de 200 mg/dia) e alternado (5 mg/kg/dia numa semana do mês por 2-4 meses) (Gupta, 2005; Gupta, 2008; Higgins, 2000). A solução oral não deve ser usada em crianças devido ao risco de diarreia provocada pela ciclodextrina que é usada como excipiente (Sethi, 2006).

Alguns estudos revelam que a terapêutica com fluconazol 6mg/kg/dia durante 2-3 semanas é igualmente eficaz (Gupta, 2008).

A utilização de antifúngicos tópicos como champôs de cetoconazol, sulfureto de selénio, iodopovidona ou piritionato de zinco, aplicados com a periodicidade nas lavagens habituais do cabelo pode ser uma terapêutica adjuvante à terapia antifúngica oral ou na ausência desta para prevenir a reinfeção ou para tratar os portadores assintomáticos (Gupta, 2005; Gupta, 2008; Hainer, 2003; Higgins, 2000).

Com o objetivo de prevenir a reinfeção ou transmissão, é recomendado desinfetar objetos onde se podem alojar os fungos, tais como a escova, almofadas, lençóis tesouras e chapéus, com antissépticos, por exemplo cloroexidrina a 2%, ou lavar com lixívia (Gupta, 2005; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_scalp; Hubbard, 1999. Acedido a 23 Agosto 2014); Gupta, 2008).

O tratamento da *Tinea barbae* envolve o barbear completo (Rakel, 2007).

ii) *Tinea corporis e Tinea faciei*

Para este tipo de infeção o tratamento tópico normalmente é suficiente recomendando-se a aplicação do antifúngico tópico sobre a lesão e até 2 cm na área circundante às lesões, uma a duas vezes por dia, durante a infeção e uma semana após o seu desaparecimento (Andrews, 2008; Rakel, 2007; Weinstein, 2002).

Os antifúngicos tópicos usados para a *tinea corporis* incluem terbinafina, clotrimazol, itraconazol, sertocozazol, butenafina, econazol, miconazol, cetoconazol, clotrimazol, itraconazol, sertocozazol, omoconazol e ciclopirox (Weinstein, 2002; Rakel, 2007; Gupta, 2008).

A terbinafina e a butinafina apresentam-se mais eficazes que o miconazol e o clotrimazol, facto este associado às propriedades fungicidas dos dois primeiros (Andrews, 2008).

Quando a resposta aos antifúngicos tópicos é insuficiente, nomeadamente em infeções graves, em infeções crónicas ou em infeções recorrentes, pode utilizar-se as formulações orais (Sobera, 2008; Weinstein, 2002; Gupta, 2008; http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_body_and_groin). Nestas situações recomenda-se a utilização das seguintes terapia: terbinafina (250mg/dia durante 2-4

semanas), itraconazol (100 mg/dia durante 2 semanas), ou fluconazol (150-300mg uma vez/semana durante 2-4 semanas) (Gupta, 2008).

Estas terapias evitam o recurso ao cetoconazol evitando o risco de toxicidade hepática (Gupta, 2008).

Os indivíduos infetados enquanto não tiverem iniciado o tratamento devem ser aconselhados a evitar o contato direto com outros indivíduos saudáveis e partilhar objetos pessoais tais como toalhas ou vestuário para prevenir a transmissão (Rakel, 2007).

iii) *Tinea cruris*

O tratamento é semelhante ao da *tinea corporis* (Gupta, 2008). Os corticosteróides tópicos em baixa dose, 2,5% de hidrocortisona, podem ser usados nos primeiros dias de tratamento como forma de reduzir a inflamação da pele envolvida (Hainer, 2003; Rakel, 2007).

A educação do doente é fundamental para o tratamento, este deve evitar a exposição prolongada à humidade e de manter a área afetada seca, não usar vestuário apertado, a lavagem de roupas contaminadas, e quando necessário a perder de peso, são medidas que previnem a recidiva (Hainer, 2003; Rakel, 2007).

Como já foi referenciado os pés devem ser avaliados como fonte primária desta infeção e tratados caso exista dermatofitose (Andrews, 2008; Hainer, 2003; Sobera, 2008; Cabrita, 2008).

iv) *Tinea pedis e Tinea manuum*

O tratamento inicia-se com a aplicação de antifúngicos tópicos, tais como a terbinafina, a butenafina, o miconazol, o econazol, o cetoconazol, o clotrimazol, o oxiconazol e o ciclopirox, uma a duas vezes por dia e findas quatro semanas a infeção deve estar resolvida (Rakel, 2007; Weinstein, 2002; Gupta, 2008).

A taxa de cura com a família das alilaminas tópicas é maior do que com os azóis (Craft, 2006; Gupta, 2008).

Alguns agentes tópicos, como a ciclopiroxolamina a 1% e o nitrato de miconazol a 1%, devem ser usados quando há suspeita de infecção bacteriana uma vez que estes fármacos apresentam também atividade antibacteriana (Gupta, 2008).

O uso do creme de cetoconazol a 2% tem a vantagem de só necessitar de uma aplicação diária o que melhora a aceitação da terapêutica e, subsequentemente a sua eficácia (Gupta, 2008).

Na recidiva ou na infecção crónica o tratamento oral com terbinafina (250mg/dia durante 2-6 semanas) ou itraconazol 100mg/dia durante 1 mês, 400mg/dia durante 1 semana ou 200mg/dia durante 2-4 semanas) revelam-se mais eficazes que as anteriores (Gupta, 2008). A terapêutica com fluconazol (150mg/semana durante 2-6 semanas) também pode ser uma opção (Gupta, 2008).

Quando houver sinais de celulite estreptocócica, pode ser necessário a utilização de um antibiótico tópico ou oral.

A prevenir a reinfeção é recomendável a utilização de chinelos em piscinas e balneários públicos, o controlo da hiper-hidrose com pós antimicóticos e/ou antimicrobianos e a desinfecção dos sapatos com *sprays* antissépticos, os pés devem estar sempre secos e o calçado deve ser alternado a cada dois ou três dias e de preferência aberto a fim de reduzir a humidade (Craft, 2006; Hainer, 2002; Gupta, 2008;).

v) ***Tinea unguium***

A *tinea unguium*, especialmente dos pés, é difícil de erradicar e os agentes tópicos demonstram uma baixa eficácia, no entanto, a aplicação de tópicos pode ser apropriada nas infeções ligeiras a moderadas e cujo envolvimento do bordo distal é inferior a 50% e não há lesão da matriz das unhas (Craft, 2006; Gupta, 2008; Roberts, 2003; Oakley, 2009).

A monoterapia com amorolfina (1 vez/semana durante 6-12 meses) e a ciclopiroxolamina (1 vez/dia durante 48 semanas) em verniz possuem uma boa penetração na unha e estão aprovadas no tratamento das onicomicoses (Gupta, , 2008; Welsh, 2010).

É aconselhável antes da utilização de amorolfina a aplicação de álcool etílico na superfície da unha para remover os vestígios de verniz (Loo, 2007).

O tioconazol tópico (2 vezes/dia durante 6-12 meses) em monoterapia ou diferentes combinações com a amorolfina e a ciclopiroxolamina é uma terapia alternativa (Welsh, 2010).

O uso de terbinafina tópica em associação com a terbinafina oral pode ser usada em infecções graves ou quando existe perioníquia (Gupta, 2008).

vi) Novas Terapias

Para diminuir as desvantagens dos tratamentos convencionais citados anteriormente, estudos com tratamentos alternativos têm sido realizados sendo um dos mais promissores o uso da radiação ultravioleta (UV) como agente antifúngico. A radiação ultravioleta particularmente a UV-C com comprimento de onda na faixa de 250 a 280nm tem uma ação germicida (Dai *et al.*, 2008).

Os estudos efetuados com a radiação UV-C ao comprimento de onda médio de 254nm demonstraram que *M. canis* foi o dermatófito com maior suscetibilidade à radiação UV-C, com taxa de inativação próxima de 99,999% (Dai *et al.*, 2008).

A radiação UV-C induz alterações do DNA dos microrganismos formando fotoprodutos mutagénicos de DNA, tais como dímeros de ciclobutano pirimidina (CPDs) (Armstrong, 1992), os fungos não conseguem reparar o seu DNA antes da replicação disseminando-se o DNA anómalo para o resto da população e conseqüentemente origina a morte dos microrganismos (Dai *et al.*, 2008). O problema do tratamento com radiação é que a radiação pode causar danos nos tecidos humanos, sendo necessário isolar o tecido e o leito ungueal para minimizar a exposição destes à radiação.

Os estudos de fase clínica I para os tratamentos de onicomicoses com radiação UV-C já estão em fase de finalização (Dai *et al.* (2008).

A terapia fotodinâmica (FTD) é outra alternativa que surgiu como tratamento ao cancro. A fototerapia consiste da combinação da luz visível com um agente fotossensibilizador, composto capaz de absorver luz de certo comprimento de onda e transferir a energia absorvida para o oxigénio intracelular, formando espécies reativas do oxigénio, entre as quais se destaca o oxigénio singleto, principal oxidante celular que provoca apoptose das células (Tardivo *et al.*, 2007).

A terapia fotodinâmica utilizando compostos fenotiazínicos tais como o azul de metileno e azul de toluidina com luz não-coerente (RL50®), pode ser uma opção promissora de baixo custo e com menos efeitos laterais que a quimioterapia para o tratamento de onicomicoses (figura 26).

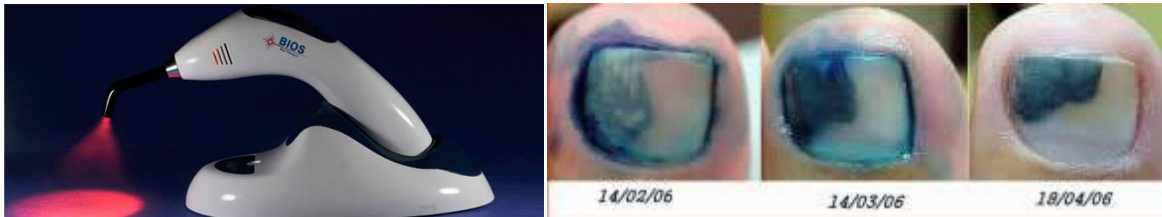


Figura 26 Procedimento para a remoção não traumática da unha.

Fonte: (<http://www.masterview.com.br/BiosTherapyII-Onicomicose.html>, 2014).

Acedido a 23 Agosto 2014).

Porém, tratamentos baseados em foto radiação devem ser muito bem estudados para evitar ocorrência de efeitos indesejáveis, como o caso de onicólise relatada (Passier, 2004)

2.4.1 TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

As onicomicoses afetam predominantemente os adultos, embora a incidência em crianças tenha vindo a aumentar (Gupta, 2004).

As crianças ficam em desvantagem por não possuírem terapias avançadas, como as indicadas aos adultos.

Em alguns países a terbinafina é licenciada para uso em crianças, apesar do seu perfil de segurança.

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

As melhores opções de terapêutica sistêmica nos doentes em idade pediátrica é terbinafina (62,5 mg/dia em crianças com peso < 20kg; 125 mg/dia em crianças com 20-

40kg; e 250mg/dia nas com peso > 40kg – 6 semanas nas unhas das mãos e 12 nas dos pés), o itraconazol (5 mg/kg/dia durante 1 semana/ mês – 2 semanas nas unhas das mãos e 3 nas dos pés) e o fluconazol (3-6mg/kg uma vez/ semana durante 12-16 semanas nas unhas das mãos e 18-26 nas dos pés), desta forma são bem tolerados e apresentam poucos efeitos secundários (Sethi, 2006; Welsh, 2010).

Como algumas crianças podem ter dificuldade em deglutir os comprimidos, a terbinafina pode ser esmagada, e a cápsula de itraconazol aberta ao meio e o conteúdo misturado com alimentos. Em alternativa existem soluções orais de itraconazol e de fluconazol. As soluções orais como excipiente a ciclodextrina não são recomendadas a crianças por provocarem diarreias (Gupta, 2004).

Estes antifúngicos apresentam resultados superiores à griseofulvina no tratamento das onicomicoses (Welsh, 2010).

2.4.2 TRATAMENTO EM IDOSOS

Apesar de muitos autores recomendarem terapia para onicomicose aos idosos de forma semelhante à indicada aos adultos em geral, poucos estudos são encontrados especificando o tratamento em questão em idosos, apesar dos idosos apresentarem fatores de risco específicos, nomeadamente distrofia ungueal frequente, crescimento lento das unhas e maior prevalência de doença vascular periférica, imunodepressão, diabetes *mellitus* e trauma físico (Loo, 2007).

A presença de envolvimento da unha superior a 75% limita também a resposta terapêutica.

A má adesão terapêutica, higiene e escolha do calçado também desempenham um papel importante (Loo, 2007).

2.4.3 TRATAMENTO DE DOENTES COM DIABETES

A terbinafina (250 mg/dia por 12 semanas) é o fármaco de eleição uma vez que apresenta uma taxa de cura maior, menos interações medicamentosas e um custo inferior, em alternativa pode-se usar itraconazol (200 mg/2 vezes /dia durante uma semana a cada mês, num total de 3 meses)

A prevalência das onicomicoses é maior em indivíduos diabéticos do que na população não diabética, um terço dos diabéticos apresentam infecções fúngicas das unhas com maior risco para diabéticos do sexo masculino (de Berker, 2009; Gupta, 2004; Gupta, 2000; Scher, 2003; Winston, 2006).

O pé diabético (figura 27) representa uma das complicações mais sérias da diabetes, contribuindo as infecções fúngicas das unhas para a gravidade deste (Gupta, 2000).



Figura 27 Pé do diabético.

Fonte:(<http://www.alagoasweb.com.br/noticia/25171-especialista-alerta-sobre-cuidados-com-o-pe-diabetico>, 2014. Acedido a 10 Agosto 2014).

As consequências de não tratar as onicomicoses em diabéticos podem ser mais graves do que em indivíduos saudáveis, incluindo a celulite, a perioníquia, a ulceração do leito ungueal, e até a osteomielite (de Berker, 2009; Gupta, 2004; Gupta, 2000; Scher, 2003; Winston, 2006).

O tratamento das onicomicoses é semelhante ao dos indivíduos saudáveis (de Berker, 2009; Gupta, 2004; Gupta, 2000; Scher, 2003; Winston, 2006).

Os diabéticos com neuropatia periférica ou doença vascular periférica, devem ser educados a observar os seus pés e pernas, é importante clarificá-los que não podem dar só importância quando ocorre desconforto ou dor pois estes apresentam diminuição da sensibilidade (Winston, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática farmacêutica evoluiu muito nas últimas duas décadas e, progressivamente, o papel do farmacêutico na equipa de saúde tem-se tornado algo mais comum e incorporado na rotina do trabalho multidisciplinar.

O aconselhamento é o pilar central da atividade de prestação de cuidados farmacêuticos, sendo na maioria das vezes a este profissional de saúde a quem o paciente recorre em primeiro lugar.

Este trabalho centra-se em estudar os esquemas terapêuticos para as dermatofitoses e as recomendações subjacentes, enquanto ferramentas de recuperação em saúde, e como se podem utilizar os fármacos de uma forma mais eficiente e cómoda para o paciente.

Transformar as farmácias em unidades avançadas de apoio ao paciente requer conhecimentos, aperfeiçoamento das exigências de qualificação, aprimorar os mecanismos de aconselhamento, estudar meios alternativos de terapêutica permitido ao paciente uma melhor recuperação quer ao nível físico quer ao nível psicológico.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, A. I. H. (2007). *Análise químico-farmacológico de estabilidade do voriconazol*. Tese de doutorado, UFRGS, Porto Alegre.
- Ameen, M. (2010). Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*, 28 (2), pp. 197-201.
- Andrews, M. D. (2008). Burns M. Common tinea infections in children. *Am Fam Physician.*, 77 (10), pp. 1415-1420.
- Aquino, V. R., Constante, C. C., Balos, L. Frequências das dermatofitoses em exames microbiológicos em Hospital Geral de Porto Alegre, Brasil. 83(3): 239-244 Maio-Jun. 2007. btat. Disponível em: < <http://www.An.bras.dermatol> >. Consultado em: 5/5/2014.
- Barker, K. S.; Rogers, P. D. (2006). Recent Insights into the Mechanisms of Antifungal Resistance. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 8(6), pp. 449-456.
- Cabrita, J. (1992). *Micoses*. In: *Esteves J. A., Baptista A. P., Rodrigo F., Gomes M. M. Dermatologia*. 2ª ed., Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 1063-1096.
- Cabrita, J.; Esteves, J.; Sequeira, H. (1984) Dermatophytes in Portugal *Mycopathologia*, 84 (2-3), pp. 159-164.
- Canuto, M. M.; Rodero, G. F. (2002). Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect. Dis.*, 2, pp. 550-563.
- Chandrasekar, P. H.; Sobel, J. D. (2006). Micafungin: a new echinocandin. *Clin. Infectious Diseases.*, 42, pp. 1171-1178.
- Clinical Knowledge Summaries. Fungal skin infection: body and groin. 2009 May. Disponível em: http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_body_and_groin [consultado em 5/5/2014].
- Clinical Knowledge Summaries. Fungal Skin Infection: foot. 2009 April. Disponível em: http://www.cks.nhs.uk/fungal_skin_infection_foot [consultado em 5/5/2014].
- Costa, A., *et al.* (2002). Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia. *Brasil Ver. Soc. Med. Trop.*, 35(1), pp. 19-22.
- Craft, N., Shallow, W. V. (2006). Management of superficial fungal infections. In: *Goroll A. H., Mulley A. G., editors. Primary Care Medicine: Office Evaluation and*

Management of the Adult Patient. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1376-1377.

Cuenca-Estrella, M. *et al.* (2006). Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(3), pp. 917-921.

Dai, T. *et al.* (2008). Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *British J Dermatol*, 158, pp. 1239-1246.

de Berker, D. (2009). Clinical practice: fungal nail disease. *N Engl J Med*, 360 (20), pp. 2108-2116.

Deacon, J. (2006). Principles and practice of controlling fungal growth, In Blackwell Publishing (Ed), *Fungal Biology* .(4th ed), Victoria, Australia.

Dermatology. In: Rakel R. E. *Rakel's Textbook of Family Medicine*. 7th ed. Philadelphia:W. B, Saunders, pp. 974-976.

Drouhet, E. (1999). *Historical introduction: Evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twenty-first century*, In L. Ajello and R. J. Hay (Ed), *Microbiology and Microbial infection*, Medical Mycology, 9 ed, Volume 4, London, pp. 3-42.

Espinel-Ingroff, A. (2008). Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev. Iberoam. Micol.*, 25(2), pp. 101-106.

Fisher, F., Cook, N. B. (1998). *Fundamentals of diagnostic mycology*, Philadelphia, Saunders.

Freitas, G. (2000). Micologia geral, micoses cutâneas e mucocutâneas, micoses subcutâneas e sistêmicas., *Microbiologia*, Lisboa, Lidel, pp. 291-343.

Ghannoum, M. A.; Rice, L. B. (1999). Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin.Microbiol.Rev.*, 12(4), pp. 501–517.

Gräser, Y. *et al.* 1999a. Molecular taxonomy of *Trichophyton mentagrophytes* and *T. tonsurans*. *Med.Mycol.* 37, pp. 315-330.

Gräser, Y., S.;De Hoog; Summerbel, R. C. (2006). Dermatophytes: recognizing species of clonal fungi. *Med.Mycol.* 44, pp. 199-209.

- Gupta, A. K.; Cooper, E. A. (2008). Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia*, 166 (5-6), pp. 353-367.
- Gupta, A. K.; Ryder, J. E., Chow M., Cooper, E. A. (2005). Dermatophytosis: the management of fungal infections. *Skinmed.*, 4 (5), pp. 305-310.
- Gupta, A. K.; Skinner, A. R. (2004). Onychomycosis in children: a brief overview with treatment strategies. *Pediatr Dermatol*, 21 (1), pp. 74-79.
- Hainer, B. L. (2003). Dermatophyte Infections. *Am Fam Physician*, 67 (1), pp. 101-108.
- Herbrecht, R. (2004). Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.*, 2(4), pp. 485-497.
- Higgins, E. M., Fuller, L. C., Smith, C. H. (2000). Guidelines for the management of tinea capitis. *Br J Dermatol.*, 143 (1), pp. 53-58.
- Hubbard, T. W. (1999). The predictive value of symptoms in diagnosing childhood tinea capitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 153 (11), pp. 1150-1153.
- Jaffe R. (1998). Onychomycosis: recognition, diagnosis, and management. *Arch Fam Med*, 7 (6), pp. 587-92.
- Klepser, M. E. (2001). Antifungal resistance among *Candida* species. *Pharmacotherapy*, 21(8), pp. 124S-132.
- Koneman, E.W. *et al.* (2001). Diagnóstico microbiológico, 5 ed. Meds, Rio de Janeiro, pp. 796-809.
- Lacaz, C. S. *et al.* (2002). *Tratado de micologia médica Lacaz* 2ª ed, São Paulo, Sarvier.
- Lemsaddek, A.(2008) Estudo de dermatófitos por métodos moleculares: identificação, resistência a antifúngicos e virulência., Tese de Douturamento, FCUL, Lisboa.
- Lima, D. C.; Souza, L. C. (2005) New Commercial Formulations of Amphotericin B. *Rev. Ciênc. Med.*, 14(2), pp. 187-197.
- Loeffler, J.; Stevens, D. A. (2003). Antifungal drug resistance. *Clin. Infect. Dis.*, 36(1), pp. 31-41.
- Loo, D. S. (2007). Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging*, 24 (4), pp. 293-302.

- Maertens, J. A. (2004). History of the development of azole derivatives. *Clin.Microbiol.Infect.*, 10(Suppl. 1), pp. 1-10.
- Martinez-Rossi, N. M.; Peres, N. T. A.; Rossi A. (2008). Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. *Mycopathologia.*, 166, pp. 369-383.
- Mellado, E.; Cuenca-Estella, M.; Rodríguez-Tudela, J. L. (2002). Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.*, 20, pp. 523-530.
- Mishra, N. N. *et al.* (2007). Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 54(3), pp. 201-235
- Moraes, R. G.; Leite, S. C.; Goulart, E. G. (1984). Parasitologia e micologia humana, 3.ed., Rio de Janeiro, Cultura Médica, pp. 559.
- Murray, P. R. , Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. (2005). Medical microbiology, 5th ed., London, Elsevier Mosby.
- Murray, P., *et al.* (2004) *Microbiologia Médica*, Editora Guanabara Koogan S. A, Rio de Janeiro.
- Oakley, A., Hamilton, T. (2009). Management of fungal nail infections. *Best Pract J* , 19, pp. 18-23. Disponível em: URL: http://www.bpac.org.nz/magazine/2009/february/docs/bpj19_fungalnail_pages_18-23.pdf [consultado em 6/5/2014].
- Odds, F. C. (2003a). Antifungal agents: their diversity and increasing sophistication. *Mycologist.*, 17(2), pp. 51-55.
- Odds, F. C.; Brown A. J. P.; Gow, N. A. R. (2003b). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends.Microbiol.*, 11(6), pp. 272-279.
- Oliveira, J. (2012). *Tópicos em Micologia Médica.*, Rio de Janeiro, J. Carvalhães de Oliveira.
- Oliveira, R. A. G. *et al.* (2006). Estudo da interferência de óleo essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Revista Brasileira de Farmacologia*, 16(1), pp. 77-82.

- Padhye, A. A., Weitzman, I. (1999). *The dermatophytes*, In L. Ajello and R. J. Hay (Ed), *Microbiology and Microbial infection* (9th ed), Volume 4, Medical Mycology, London, UK. pp. 215-236.
- Passier, A.; Herwaarden, A. S. van; Puijenbroek E. van. (2004). Photoonycholysis associated with the use of doxycycline. *BMJ*, 329, pp.265.
- Perea, S.; Patterson, T. F. (2002). Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin.Infect. Dis.*, 35, pp. 1073-1080.
- Peron, M. L. D. F., Teixeira, J. J. V., Svidzinski, T. I. E. (2005). Epidemiologia e etiologia das dermatomicoses superficiais e cutâneas na Região de Paranaíba-Paraná, Brasil. *RBAC*, vol.37(2), pp. 77-81.
- Pinheiro, A. Q., Moreira, L. B., Sidrim, J. J. C. (1997). Dermatofitoses no meio urbano e a coexistência do homem com cães e gatos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30(4), pp. 287-294.
- Prasad, R.; Kapoor, K. (2005). Multidrug resistance in yeast *Candida*. *Int. Rev. Cytol.*, 242, pp. 215-248.
- Rex, J. H. *et al.* (2001). Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin.Microbiol.Rev.*, 14, pp. 643–658.
- Roberts, D. T., Taylor, W. D, Boyle, J. (2003). British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.*,148 (3), pp. 402-410.
- Rodgers, P, Bassler, M. (2001). Treating onychomycosis. *Am Fam Physician*, 63 (4), pp. 663-672, 677-678.
- Rogers, T. R. (2006). Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 27 (1), pp. 7-11.
- Sabouraud, R. (1910). *Les Teignes*. Paris, Masson & Cia.
- Sánchez-Carazo, J. L.; Obón-Losada, L.; Pomt-Sanjuan, V. (1999). Tratamiento actual de las micosis superficiales. *Rev Iberoam Micol.*, 16(S), pp. 26-30.
- Sanglard, D. (2002). Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeast. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.*, 20(9), p p. 462-470.
- Santos, J. L.; Coelho, M. P. P.; Nappi, B. (2002). Diagnóstico laboratorial das dermatofitoses. *RBAC*, 34(1), pp. 3-6.

- Scher, R. K.; Baran, R. (2003). Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol*, 149(65), pp .5-9.
- Sethi, A.; Antaya, A. (2006). Systemic antifungal therapy for cutaneous infections in children. *Pediatr Infect Dis J.*, 25 (7), pp. 643-644.
- Sheehan, D. J.; Hitchcock, C. A.; Sibley, C. M. (1999). Current and emerging azoles antifungal agents. *Clin.Microbiol.Rev.*, 12, pp. 40-79.
- Sidrim, J. J.; Rocha, M. (2004). Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Sobera, J.O.; Elewski, B. E. (2008) *Fungal Diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology.* 2ª ed. Madrid: Mosby Elsevier, pp. 1135-1148.
- Sotiriadis, D. K. (2008). Hair and nail disorders of childhood. *Expert Rev Dermatol.*, 3 (6), pp. 677-690.
- Tardivo, J. P. *et al.* (2007). Terapia fotodinâmica com fenotiazínicos e RL-50® em onicomicoses – estudo preliminar. *Jornal Brasileiro de Laser.*, 1(4), pp. 23-29
- Tardivo, J. P. *et al.* (2007). Terapia fotodinâmica com fenotiazínicos e RL-50® em onicomicoses – estudo preliminar. *Jornal Brasileiro de Laser*, 1 (4), pp. 345-348.
- Thppa, D. M. (2007). Current treatment of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*,73(6), pp. 373-376.
- Trabulsi, L. R., *et al.*(2002). Microbiologia, 3. Ed, São Paulo, Atheneu.
- Veronesi, R., Focaccia, R. (2002). *Tratado de Infectologia*, 2 ed., Vol. 2, São Paulo, Atheneu.
- Weinstein, A., Berman, B. (2002). Topical treatment of common superficial tinea infections. *Am Fam Physician.*, 65 (10), pp. 2095-2102.
- Welsh, O., Vera-Cabrera, L., Welsh, E. (2010). Onychomycosis. *Clin Dermatol.*, 28 (2), pp. 151-159.
- White, T. C.; Marr, K. A.; Bowden, R. A. (1998). Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 11(2), pp. 382-402.
- Winston, J. A., Miller, J. L. (2006). Treatment of Onychomycosis in Diabetic Patients. *Clin Diabetes*, 24 (6), pp. 160-166.

Woodgyer, A. (2004). The curious adventures of *Trichophyton equinum* in the realm of molecular biology: a modern fairy tale. *Med. Mycol.* 42, pp. 397-403.