

## EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA TINEA CORPORIS COMPARANDO A TERBINAFINA E O ITRACONAZOL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TINEA CORPORIS COMPARING TERBINAFINE AND ITRACONAZOLE: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE TINEA CORPORIS COMPARANDO TERBINAFINA E ITRACONAZOL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Francisca Evelyn Abreu de Lira<sup>1</sup>  
Maria de Fátima Trigueiro Silva<sup>2</sup>  
Bruna Alves Olegário<sup>3</sup>  
Isabella Araújo Silva<sup>4</sup>  
Marcos Aurelio Fonseca Medeiros<sup>5</sup>  
Wagner de Araújo Rodrigues<sup>6</sup>  
Milena Nunes Alves de Sousa<sup>7</sup>

**RESUMO:** A Tinea corporis ou “micose”, é uma dermatofitose predominante em países de clima quente e úmido. Como tratamento de escolha são utilizados principalmente Itraconazol e Terbinafina. Objetiva-se assim analisar a eficácia do Itraconazol em relação a Terbinafina em pacientes com Tinea corporis. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, cuja questão norteadora é “Em pacientes com Tinea corporis, o uso do Itraconazol é mais eficaz do que a Terbinafina?”. Extraíram-se os estudos das bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Scientific Electronic Library Online e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). A estratégia de busca adotada foi: <<“Tinea corporis” AND Terbinafina AND Itraconazole>>. Posteriormente, foram aplicados critérios de elegibilidade, selecionando-se ensaios clínicos randomizados, em inglês ou português, publicados nos últimos 10 anos e que respondiam à pergunta. A amostra final constituiu-se de cinco artigos. Nos estudos clínicos randomizados comparativos com Terbinafina, o Itraconazol demonstrou uma resposta clínica mais eficaz, alcançando uma taxa de cura significativamente mais alta. Além disso, mostrou-se que a terapia combinada apresentou uma taxa de 90% de cura, enquanto que o Itraconazol isoladamente alcançou 50% e a terbinafina 35%. A partir da avaliação dos estudos e mediante os resultados obtidos, foi possível verificar a superioridade do Itraconazol em relação à Terbinafina, em monoterapia.

6292

**Palavras-chave:** Antifúngicos. Dermatofitoses. Micoses.

<sup>1</sup>Acadêmica de medicina pela UNIFIP - Patos, PB.

<sup>2</sup>Acadêmica de Medicina do UNIFIP, Patos, PB .

<sup>3</sup>Acadêmica de Medicina pela UNIFIP Patos, PB.

<sup>4</sup>Acadêmica de medicina pela UNIFIP- Patos PB.

<sup>5</sup>Acadêmico de Medicina pela UNIFIP Patos, Pb.

<sup>6</sup> Acadêmico de medicina pela UNIFIP- Patos, pb.

<sup>7</sup>Doutora em Promoção de Saúde Centro Universitário de Patos, Paraíba, Brasil.

**ABSTRACT:** Tinea corporis or “ringworm”, is a dermatophytosis prevalent in countries with hot and humid climates. As treatment of choice, Itraconazole and Terbinafine are mainly used. The aim is to analyze the effectiveness of Itraconazole in relation to Terbinafine in patients with Tinea corporis. This is a systematic literature review, whose guiding question is “In patients with Tinea corporis, is the use of Itraconazole more effective than Terbinafine?”. Studies were extracted from the following databases: Virtual Health Library, U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM –PUBMED), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD). The search strategy adopted was: <<“Tinea corporis” AND Terbinafine AND Itraconazole>>. Subsequently, eligibility criteria were applied, selecting randomized clinical trials, in English or Portuguese, published in the last 10 years and that answered the question. The final sample consisted of five articles. In comparative randomized clinical studies with Terbinafine, Itraconazole demonstrated a more effective clinical response, achieving a significantly higher cure rate. Furthermore, it was shown that combined therapy had a 90% cure rate, while Itraconazole alone achieved 50% and terbinafine 35%. From the evaluation of the studies and based on the results obtained, it was possible to verify the superiority of Itraconazole in relation to Terbinafine, in monotherapy.

**Keywords:** Antifungals. Dermatophytosis. Mycoses.

**RESUMEN:** La tiña corporis o “tiña”, es una dermatofitosis prevalente en países con climas cálidos y húmedos. Como tratamiento de elección se utilizan principalmente itraconazol y terbinafina. El objetivo es analizar la eficacia de Itraconazol en relación a Terbinafina en pacientes con Tiña corporis. Se trata de una revisión sistemática de la literatura, cuya pregunta orientadora es “En pacientes con Tinea corporis, ¿es más efectivo el uso de Itraconazol que Terbinafina?”. Los estudios fueron extraídos de las siguientes bases de datos: Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, Biblioteca Electrónica Científica en Línea y Biblioteca Digital Brasileña de Tesis y Disertaciones (BDTD). La estrategia de búsqueda adoptada fue: <<“Tinea corporis” AND Terbinafine AND Itraconazol>>. Posteriormente, se aplicaron criterios de elegibilidad, seleccionando ensayos clínicos aleatorios, en inglés o portugués, publicados en los últimos 10 años y que respondieron a la pregunta. La muestra final estuvo compuesta por cinco artículos. En estudios clínicos aleatorios comparativos con terbinafina, itraconazol demostró una respuesta clínica más efectiva, logrando una tasa de curación significativamente mayor. Además, se demostró que la terapia combinada tenía una tasa de curación del 90%, mientras que el itraconazol solo alcanzaba el 50% y la terbinafina el 35%. A partir de la evaluación de los estudios y con base en los resultados obtenidos, se pudo comprobar la superioridad del Itraconazol con relación a la Terbinafina, en monoterapia.

**Palabras clave:** Antifúngicos. Dermatofitosis. Micosis.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2021), as dermatofitoses são doenças causadas por fungos ou cogumelos chamados de dermatófitos que agredem a pele.

Elas podem ser transmitidas de maneira direta, ou seja, homens para homens e também de maneira indireta por meio de materiais contaminados com escamas de pele parasitadas pelos cogumelos, encontrados até mesmo no solo ou em animais. Além disso, esses fungos podem causar infecções por até 15 dias quando em meio ambiente.

Existem mais de 40 espécies de fungos que podem causar patologias, na qual 30 podem afetar o ser humano e causar seus sintomas. Como a mesma espécie de dermatofitose pode causar infecções em diferentes localizações do corpo, dependendo da área afetada, pode haver sintomas distintos. Entretanto, entre tais espécies é evidente a prevalência da *Tinea corporis*, na qual seu quadro mais comum é representado por lesões avermelhadas, descamativas, rendilhadas, isoladas ou confluentes, de modo que a parte externa é a mais ativa (Khurana et al., 2024).

A *Tinea corporis*, também conhecida como “micose”, é uma infecção dermatofítica superficial, mais frequentemente causada por três gêneros de dermatófitos: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* (Leung et al., 2020). Na qual, pode produzir proteases que atacam o tecido epitelial, permitindo que o fungo invada a camada córnea da pele. Em adição, embora não ocorra predominância de sexo, é notório que a *Tinea* é mais prevalente em crianças do que em adultos.

6294

Segundo pesquisas, aproximadamente 20–25% dos seres humanos são afetados por infecções fúngicas superficiais, dentre elas os vários gêneros da *Tinea corporis*, que podem invadir e multiplicar-se dentro dos tecidos. Assim, embora seja universal e muito frequente, foi relatado que estas infecções são mais comuns em países de clima quente e úmido com predominância em territórios de clima tropical e subtropical, possuindo uma epidemiologia típica do território brasileiro (Hassaan et al., 2023).

Com esse entendimento, convém ressaltar que os fatores predisponentes para a contaminação incluem ambiente quente e úmido, hiperidrose, aplicação de loção ou creme oleoso na pele, uso de máscaras em excesso, desnutrição, problemas de saúde geral, uso de anticoncepcional oral, gravidez, diabetes mellitus e o uso de antibióticos tópicos ou sistêmicos em excesso. Em adição, foi visto que os seus diagnósticos diferenciais são amplos, dentre os principais podem-se mencionar: pitiríase alba, hanseníase, micose fungóide hipopigmentada e pitiríase rósea (Sardana et al., 2018).

Por conseguinte, sabe-se que a terapia sistêmica para a tinea corporis é indicada em casos extensos e que não responde ao tratamento tópico. Assim, grande variedade de antifúngicos sistêmicos está disponível para o tratamento da tinea, que consiste em terbinafina, griseofulvina, itraconazol e fluconazol (Vanapalli et al., 2022). Destes, os medicamentos comumente prescritos são o itraconazol e a terbinafina.

Devido às suas propriedades micológicas, a terbinafina é um dos tratamentos de primeira linha de escolha, quando utilizada em doses diárias. Contudo, nos últimos anos a resistência à terbinafina aumentou consideravelmente, resultando em falhas clínicas e até mesmo recaídas. Logo em seguida, o uso do itraconazol em doses diárias passou a ser usado com frequência no tratamento de primeira linha e até mesmo para casos de resistência (Hassaan et al., 2023).

É importante salientar que embora haja uma tendência crescente de pacientes que tendem a ter recaídas com a utilização do medicamento de primeira escolha, sendo ele a terbinafina, não foi provado conclusivamente que essas recaídas sejam consequentes à resistência desses medicamentos. Outros fatores podem desempenhar um papel nesse processo de baixa eficácia medicamentosa, podendo estar relacionado à resposta imunitária do hospedeiro e da sua função de barreira da pele, além da própria resistência criada pelo patógeno (Sardana et al., 2018).

6295

Tendo em vista o desafio que as dermatoses fúngicas representam para o sistema de saúde, é de fundamental importância o estudo do seu tratamento, considerando principalmente a eficácia terapêutica, o menor impacto dos efeitos adversos e a redução da disseminação do fungo.

Dessa forma, através de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de garantir segurança na escolha do medicamento ideal para melhora clínica no quadro dessa patologia, o presente estudo propõe comparar a eficácia do uso do Itraconazol em relação a Terbinafina, em pacientes com Tinea corporis. Por conseguinte, será possível definir a terapia farmacológica de maior aplicabilidade no tratamento desta dermatose, no cenário atual.

## MÉTODOS

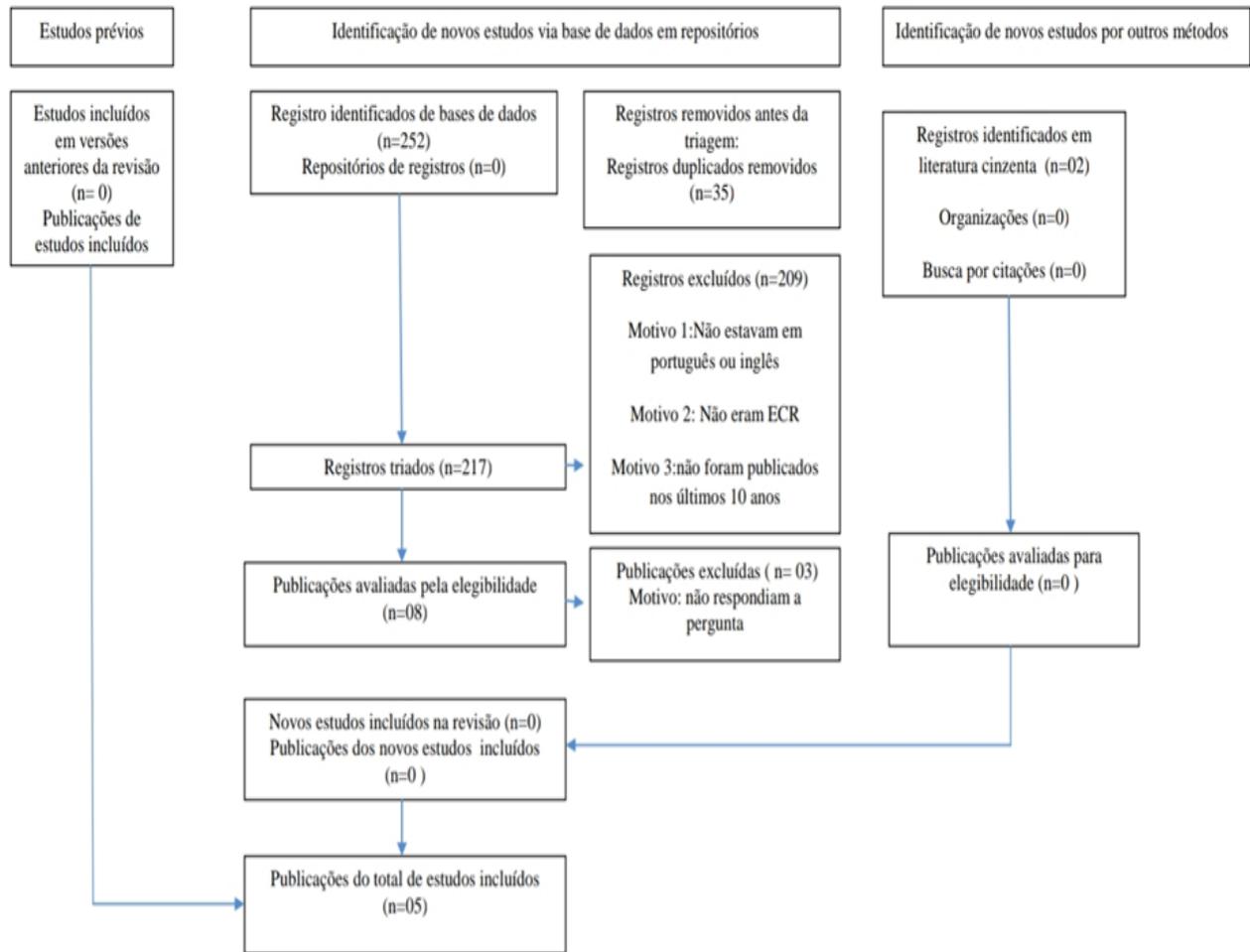
O referido estudo trata-se de uma Revisão sistemática de intervenção de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). Segundo Askie e Offringa (2015), a revisão sistemática é uma fonte de pesquisa que usa a literatura como uma fonte de dados, relacionando estratégias de intervenção específica, mediante a aplicação de determinado método de busca. Na qual, tenta reunir todas as

evidências empíricas que se enquadram em critérios de elegibilidade pré-especificados, a fim de responder a uma questão de pesquisa específica.

O primeiro passo para realizar uma RS é formular uma questão de investigação. Existem várias formas de o fazer: o método mais comum é dividir a questão de acordo com o modelo definido pelo acrónimo PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome (Donato; Donato, 2019). Dito isso, iniciou-se pela formulação da questão, estabelecendo dessa forma: “Em pacientes com Tinea corporis, o uso do Itraconazol é mais eficaz do que a Terbinafina?”. Sendo assim, P: Pacientes com Tinea Corporis em tratamento; I: Uso da Terbinafina; C: Comparação do tratamento com o Itraconazole; O: maior eficácia terapêutica no tratamento com itraconazol. Em seguida, foi desenvolvida a estratégia de busca. Tal pesquisa incluiu combinações dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês: “Tinea corporis” AND Terbinafine AND Itraconazole.

Os artigos foram triados nas bases de dados eletrônicas: Biblioteca virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Scopus. Em adição foi feita uma pesquisa mediante a literatura cinzenta através da Biblioteca Virtual de Teses e Dissertações Brasileira (BDTD). Com a definição da questão, estratégia de busca e bases fontes e consulta, registrou-se o protocolo de investigação na plataforma Open Science Framework (OSF), conforme número doi: 10.17605/OSF.IO/K3P5G. 6296

Para auxiliar o processo de seleção dos estudos, realizado aos pares, utilizou-se o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Page et al., 2022). Inicialmente foi encontrado um total de 252 publicações. Posteriormente, após a exclusão de 35 artigos duplicados, foram triados 217 estudos. Dentre esses estudos, foram excluídos artigos que não estavam em inglês e português, não publicados dos últimos 10 anos e que não se apresentaram como estudo primário Ensaio Clínico Randomizado, na qual restaram 08 estudos. Destes últimos foram excluídas 03 publicações que não respondiam a pergunta. Ao final, restaram cinco estudos, constituindo a amostra desta RS. No fluxograma 1, encontram-se os artigos selecionados seguindo a recomendação PRISMA.



Fluxograma 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação PRISMA

Fonte: Os autores, 2024.

A qualidade metodológica do estudo foi avaliada mediante o sistema esquematizado por Jadad et al. (1996), avaliando três características dos ensaios clínicos – randomização, cegamento e descrição de perdas no seguimento – por meio de cinco perguntas, atribuindo uma pontuação total entre zero e cinco para cada um dos documentos. Na qual, resultados de 0-2 considerados “baixa qualidade metodológica” e de 3-5 “alta qualidade metodológica”.

Após isso, foi realizada a extração de dados que foram registrados em tabelas, a síntese dos dados colhidos, bem como a avaliação da qualidade das evidências obtidas. Por fim, produziu-se a discussão de acordo com as informações obtidas na coleta de resultados, mediante interpretação dos mesmos, além da conclusão do artigo, em que foi apresentada a interpretação geral dos resultados em conjunto com as referências.

## RESULTADOS

Nesta revisão sistemática, utilizaram-se 5 ensaios clínicos randomizados em inglês, publicados entre os anos de 2019 a 2021. Acerca da distribuição geográfica, a Índia teve maior preponderância com 3 artigos oriundos do país (60%). Quanto aos periódicos, o Indian Journal of Pharmacology (40%; n=2) se destacou com a maior quantidade de achados (Quadro 1).

**Quadro 1:** Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (ano)	Título	Idioma	Periódico
Bhatia <i>et al.</i> (2019)	Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin - A prospective, randomized comparative study	Inglês	Indian Journal of Pharmacology
Khurana <i>et al.</i> (2021)	Predicting a therapeutic cut-off serum level of itraconazole in recalcitrant <i>tinea corporis</i> and <i>cruris</i> —A prospective trial	Inglês	Mycoses
Sharma <i>et al.</i> (2019)	Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis	Inglês	Journal of Dermatological Treatment
Singh <i>et al.</i> (2020)	Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial	Inglês	Indian Journal of Pharmacology
Tahiliani <i>et al.</i> (2021)	Etiological prevalence and antifungal sensitivity patterns of dermatophytosis in India - A multicentric study	Inglês	Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology

**Fonte:** Os autores, 2024.

A análise dos estudos revelou uma distribuição equitativa de participantes do sexo masculino e feminino em todos os grupos de tratamento. No contexto do manejo terapêutico da Tinea Corporis, observou-se que o Itraconazol demonstrou vantagens significativas sobre a Terbinafina em termos de eficácia terapêutica. Essa superioridade foi evidenciada através de avaliações clínicas comparativas realizadas ao longo do período de tratamento. Mais especificamente, os pacientes que receberam Itraconazol apresentaram resultados clinicamente superiores quando comparados aos indivíduos tratados com Terbinafina, mantendo-se essa tendência ao longo do acompanhamento longitudinal do estudo. Esses achados sugerem que o Itraconazol pode ser uma opção terapêutica mais eficaz e clinicamente vantajosa para o tratamento da Tinea Corporis, quando comparado à Terbinafina, em uma população de

pacientes selecionados de forma randômica. Além disso, a estabilidade do tratamento ao longo do período de acompanhamento sugere uma consistência nos resultados terapêuticos obtidos com o Itraconazol, corroborando sua superioridade em relação à Terbinafina.

**Quadro 2:** Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo	Desfecho Clínico	Efeitos adversos
Bhatia <i>et al.</i> (2019)	320 pacientes de ambos os sexos	Itraconazol, Terbinafina	4 semanas	Escore clínico de 0 a 3 (0-ausente, 1-leve, 2-moderado e 3-grave)	O Itraconazol demonstrou superioridade em relação à Terbinafina no tratamento da tinea corporis	Distúrbios gastrointestinais, cefaléia e distúrbios do paladar.
Khurana <i>et al.</i> (2021)	40 pacientes virgens	Itraconazol, Terbinafina	8 semanas	Sensibilidade dos isolados ao Itraconazol e determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para terbinafina	Os isolados foram sensíveis ao itraconazol (intervalo de concentração inibitória mínima (CIM): 0,06-0,5 µg/ml), enquanto as CIM à terbinafina foram uniformemente elevadas (intervalo 8-32 µg/ml). Trinta e sete pacientes (92,5%) obtiveram cura completa, enquanto três falharam no tratamento. Os níveis séricos alcançados com 400 mg/dia foram significativamente superiores aos níveis com dose de 100 ou 200 mg. Todos os pacientes com	No total, dois pacientes obtiveram um aumento das enzimas hepáticas 2x menor, dois pacientes tiveram constipação e três desenvolveram desconforto abdominal. Ainda foi observado que cada um deles apresentaram diarreia e aumento na severidade de urticária crônica.

					níveis séricos de itraconazol >0,2 µg/ml foram curados, enquanto dois dos 10 pacientes com níveis séricos <0,2 µg/ml falharam no tratamento.	
Sharma <i>et al.</i> (2019)	60 pacientes de ambos os sexos	Itraconazol, Terbinafina	9 semanas	Escore clínico de quatro pontos (nenhum, 1- leve, 2- moderado e 3- grave)	O tratamento foi eficaz em 90% dos pacientes que utilizaram a terapia combinada (Itraconazol+Terbinafina)	Um paciente do grupo II teve uma leve elevação das transaminases hepáticas e três pacientes do grupo I tiveram cefaléia após 3-5 dias de tratamento de intensidade leve.
Singh <i>et al.</i> (2020)	200 pacientes	Fluconazol, Griseofulvina, Itraconazol, Terbinafina	8 semanas	Comparação da eficácia dos tratamentos após 4 e 8 semanas, análise da necessidade de tratamento com base nas taxas de cura em 8 semanas	Após 4 semanas, todos os medicamentos foram igualmente ineficazes, com taxas de cura de 8% ou menos (P = 0,42). Às 8 semanas, o número de pacientes curados foi o seguinte: fluconazol 21 (42%), griseofulvina sete (14%), itraconazol 33 (66%) e terbinafina 14 (28%) (P < 0,001). O itraconazol foi superior ao fluconazol, griseofulvina e terbinafina (P ajustado ≤ 0,048). As taxas de recidiva após 4 e 8 semanas de cura com os quatro	Observados apenas no grupo tratado com itraconazol em dois pacientes do sexo masculino. Um paciente desenvolveu erupção cutânea semelhante à pitiríase rósea no 13º dia de tratamento, e o outro paciente teve um aumento assintomático nas transaminases hepáticas após 4 semanas.

					tratamentos não foram diferentes ( $P \geq 0,42$ ). Os números necessários para tratar (vs. griseofulvina), calculados com base nas taxas de cura em 8 semanas, foram os seguintes: fluconazol 4, itraconazol 2 e terbinafina 8.	
Tahiliani <i>et al.</i> (2021)	395 pacientes	Fluconazol, Griseofulvina, Itraconazol, Terbinafina	8 semanas	Determinação de CIM para os antifúngicos.	O itraconazol demonstrou CIM média dentro da faixa, sugerindo possível melhor resposta em comparação aos outros antifúngicos. A terbinafina mostrou CIM média mais alta em comparação com o itraconazol, sugerindo possível resposta menos eficaz.	Não foram relatados efeitos adversos nesse estudo.

**Fonte:** Os autores, 2024.

De acordo com o quadro 3, constatou-se que foi realizada uma avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa, seguindo a escala de Jadad, representada no Quadro 3. Através dos scores obtidos, concluiu-se que 100% (n=5) dos artigos analisados possui baixo risco de viés ( $\geq 3$ ), tendo todos atingido a nota mais alta de qualidade Metodológica (5).

**Quadro 3:** Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme

escala de Jadad.

<b>Autores (ano)</b>	O estudo foi descrito como randomizado ?	A randomização foi descrita e é adequada?	Houve comparações e resultados?	As comparações e os resultados foram descritos e são adequados?	Foram descritas as perdas e as exclusões?	<b>Total</b>
Bhatia <i>et al.</i> (2019)	I	I	I	I	I	5
Khurana <i>et al.</i> (2021)	I	I	I	I	I	5
Sharma <i>et al.</i> (2019)	I	I	I	I	I	5
Singh <i>et al.</i> (2020)	I	I	I	I	I	5
Tahiliani <i>et al.</i> (2021)	I	I	I	I	I	5

**Fonte:** Os autores, 2024.

## DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados desta pesquisa, observou-se a importância da escolha de um fármaco eficaz no tratamento da tinea corporis, buscando a melhor eficácia terapêutica e a redução da disseminação do fungo. 6302

Tais estudos demonstraram que embora semelhantes na farmacocinética, é evidente a superioridade do itraconazol em relação à terbinafina, esse último mostrado em algumas pesquisas como terceira droga de escolha no tratamento da Tinea Corporis. Além disso, foi visto também que embora o uso do itraconazol em monoterapia seja de maior eficácia, o tratamento combinado com ambas as drogas também pode vir a ser válido, tendo uma menor chance de reincidência da doença. Fora isso, algumas considerações foram relatadas, na qual a escolha medicamentosa também deve levar em consideração a adesão do paciente, a farmacocinética, além de contraindicações relativas e específicas para a escolha de determinado medicamento base para tratamento (Bhatia et al., 2019; Khurana et al., 2021; Sharma et al., 2019; Singh et al., 2020; Tahiliani et al., 2021).

Bhatia et al. (2019), em um estudo randomizado sobre a eficácia e segurança da terapia com Terbinafina e Itraconazol contra dermatofitoses, considerou a taxa de cura clínica e

micológica do Itraconazol superior a da Terbinafina. Para isso, realizou um estudo com 320 pacientes com idade média de 34 anos, divididos igualmente, em dois grupos, durante quatro semanas. O Grupo I iniciou o tratamento com Terbinafina 500 mg VO 1x/ dia e o Grupo II iniciou com Itraconazol 200 mg VO 1x/dia. Destes pacientes, cerca de 80-85% dos pacientes, em cada grupo, estavam infectados com tinea corporis. Ao final do estudo, embora as drogas possuam um perfil de farmacocinética e de segurança semelhantes e os custos do tratamento com a Terbinafina sejam inferiores quando comparado ao tratamento com o Itraconazol para o mesmo período de terapia, o perfil de resistência fúngica e o tempo necessário para cura clínica e micológica, classificam o Itraconazol como droga mais eficaz.

Segundo Singh et al. (2020), após uma pesquisa sobre a eficácia de quatro antifúngicos orais (Itraconazol, Terbinafina, Fluconazol e Griseofulvina), abordando 200 pacientes diagnosticados com tinea, divididos em quatro grupos (50 pacientes em cada), durante 4 semanas, concluiu-se que, ainda que a eficácia dos agentes seja limitada, o Itraconazol oral é a droga mais eficaz, estando a Terbinafina como terceiro antifúngico oral mais eficaz, dentre os quatro avaliados.

Outro estudo realizado por Sharma et al. (2019), o qual incluiu 60 pacientes, de ambos os sexos com idades entre 14 e 60 anos, divididos em três grupos, onde o Grupo I (n= 20) utilizou Terbinafina 250 mg, o Grupo II (n=20) utilizou Itraconazol 200 mg e o Grupo III (n= 20) utilizou a terapia combinada destas duas medicações. Neste estudo constatou-se que a cura foi alcançada em 90% do Grupo III (Itraconazol +Terbinafina), em 50% do Grupo II (Itraconazol) e em 35% do Grupo I (Terbinafina). Entretanto, as maiores taxas de recidiva foram observadas nos pacientes tratados em monoterapia com o Itraconazol em relação à monoterapia com Terbinafina, sugerindo que a propriedade farmacocinética deste último medicamento é o fator que justifica a menor taxa de recidiva com este fármaco. Por fim, o estudo estabelece que a terapia combinada teve a menor taxa de reincidência.

Em contrapartida, em um ensaio randomizado realizado por Khurana et al. (2021), 40 pacientes diagnosticados com tinea corporis/cruris, nunca submetidos a tratamento, evidenciaram maior sensibilidade ao tratamento oral com Itraconazol em relação a Terbinafina, levando em consideração a variação da Concentração Inibitória Mínima (CMI), menor quantidade do agente capaz de inibir o crescimento de um microrganismo-teste. Sendo assim, este dado converge com a pesquisa randomizada realizada por Tahiliani et al. (2021), na qual o

valor médio da CMI da Terbinafina mostrou-se acima do intervalo de referência, enquanto o Itraconazol permaneceu dentro do intervalo. Conseqüentemente, esta última droga foi considerada mais eficaz. Ademais, este estudo enfatiza a importância do uso racional do fármaco, por meio da posologia adequada, considerando o triazólico a opção mais atual para o tratamento da infecção por *Tinea corporis*.

Ainda sobre o ensaio clínico randomizado, direcionado a dermatofitoses, realizado por Tahiliani et al. (2021), através da abordagem de pacientes entre 18-40 anos, na Índia, observou-se que a prática de atividade física, ao aumento da sudorese, além de temperatura, trauma, interação parasita-hospedeiro, fatores imunológicos e susceptibilidade do hospedeiro, são relacionadas como causas prováveis da prevalência desse fungo em países tropicais. Ainda, anteriormente à abordagem terapêutica, o médico deve levar em consideração, além de fatores externos, a adesão do paciente, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos antifúngicos.

O itraconazol é um antifúngico triazólico que age, através do seu metabólito ativo, o hidroxitraconazol, inibindo a síntese de ergosterol (componente da membrana celular em fungos). Seu mecanismo de ação provoca aumento da permeabilidade e perda da integridade da membrana fúngica. O fármaco é metabolizado pelo sistema CYP450 3A4 (CYP3A4) e é excretado principalmente na urina. Esse agente antifúngico é considerado relativamente seguro e dentre os efeitos adversos mais comuns, são relatados distúrbios gastrointestinais. Entretanto, eventos raros e transitórios de hepatotoxicidade (relacionados ao aumento dos níveis de aminotransferases) e cardiotoxicidade também foram registrados. Devido a isso, as principais contraindicações para o uso do itraconazol são a insuficiência cardíaca, insuficiência ou doença hepática, hipersensibilidade ao itraconazol e gravidez e uso concomitante com medicamentos que possam causar interação medicamentosa (Kurn; Wadhwa, 2023)

A interação medicamentosa é um evento que também pode contraindicar a terapia realizada com a terbinafina. Este antifúngico é classificado como uma alilamina que age como um inibidor não competitivo da enzima esqualeno-epoxidase (SQLE) na membrana celular fúngica. Embora não possua efeito diretamente fungicida, sua ação provoca a morte celular do fungo, devido a inibição desta enzima. Além disso, possui um efeito inibitório sobre a enzima hepática CYP450 2D6 (CYP2D6). Dentre os efeitos adversos, cefaléia, sintomas gastrointestinais, erupções cutâneas, distúrbios visuais, disgeusia e leve aumento das transaminases podem estar presentes. Ademais, foram relatados casos de síndrome de Stevens-

Johnson, necrólise epidérmica tóxica e lúpus eritematoso sistêmico cutâneo associado ao uso de Terbinafina. As condições que contraídicam a terapia com esse antifúngico, além de medicamentos que causem interação medicamentosa, são: doença hepática crônica ou ativa, hipersensibilidade à terbinafina e gravidez (categoria B) (Maxfield et al., 2023).

Anteriormente, a droga de primeira escolha para o tratamento das dermatofitoses, como no caso da tinea corporis, era a terbinafina. Entretanto, devido à resistência adquirida a esse fármaco, como ressaltaram Hassaan et al. (2023) ampliou-se o número de estudos que buscam analisar a eficácia do itraconazol, bem como terapias combinadas no tratamento dessa patologia.

Nos últimos anos, a resistência aos antifúngicos têm impossibilitado a concretização de uma terapia eficaz contra as dermatoses fúngicas. Ao conduzir uma pesquisa com 100 pacientes diagnosticados com tinea corporis e/ou tinea curis, acompanhados por 12 semanas, sobre a incidência de infecções recorrentes de tinea após terapia oral com terbinafina, Majid et al. (2016) concluíram que a cura micológica incompleta, bem como a recidiva, foram muito comuns após a terapia padrão com terbinafina (250 mg por via oral uma vez ao dia por 2 semanas) nesses pacientes, uma vez que apenas 43% dos destes atingiram uma cura clínica e micológica a longo prazo após 2 semanas de tratamento.

Outro caso de resistência aos antifúngicos foi publicado por Kakurai et al. (2020), no qual 6305 um paciente indiano do sexo masculino, 47 anos, apresentando placas eritemato-descamativa anulares, foi diagnosticado com tinea corporis causada por *T. interdigitale*. O tratamento oral inicial foi realizado com Terbinafina 125 mg, sem melhora clínica, sugerindo resistência à terbinafina. Posteriormente, a terapia foi substituída por itraconazol 100 mg, a qual, após 2 semanas, resultou na resolução quase completa das lesões. A análise da concentração inibitória mínima (CMI) para esta cepa foi menor de 0,03 mg/L para o itraconazol e 32 mg/L para a terbinafina.

Além da subdosagem terapêutica, não adesão ao tratamento e uso indevido de associações de antifúngicos com corticosteróides, a resistência à terbinafina tem sido atribuída a mutações no gene alvo da esqualeno-epoxidase (SQLE) (Leung et al., 2020).

Convergindo a isto, um estudo recente realizado por Sardana et al. (2023), sugeriu que a epidemia de resistência dos dermatófitos a terapia antifúngica atual se deve as mutações de ergosterol (ErgI para terbinafina e ErgII para o itraconazol) e aos mecanismos que predizem falha clínica dos antifúngicos como bombas de efluxo, quinases celulares, proteínas de choque térmico

(Hsp) e biofilme. Outrossim, sugere para o tratamento de dermatofitoses recalcitrantes resultantes da resistência à terbinafina, além do itraconazol, inibidores da bomba de efluxo, inibidores de Hsp, a administração de novas formulações de itraconazol como SUBATM Itraconazol (Super-Biodisponível), uso de drogas com baixa concentração inibitória mínima e uso criterioso da associação de antifúngicos tópicos e orais como possíveis opções terapêuticas. Essas novas abordagens refletem, além do aumento da resistência à terbinafina, o cenário, no qual, embora a concentração inibitória mínima do itraconazol permaneça baixa, ainda assim existem relatos de casos com resposta lenta e falha.

Convém ressaltar que, tais medicações possuem efeitos adversos, sendo os mais comuns da terbinafina distúrbios gástricos, dor de cabeça, alteração do paladar, alteração da função hepática testes e erupção cutânea, raramente, podendo causar discrasias sanguíneas e hepatite. O itraconazol pode causar distúrbios gástricos, dor de cabeça, alteração do paladar e icterícia e, raramente, pode causar hipocalcemia e insuficiência cardíaca (Hassaan et al., 2023).

Diante disso, ao analisar os estudos selecionados, pode-se observar uma prevalência de alteração de enzimas hepáticas, cefaléia, distúrbios gastrointestinais e alteração do paladar (Bhatia et al., 2019; Khurana et al., 2021; Sharma et al., 2019; Singh et al., 2020), sendo essas reações leves e esperadas para as medicações em questão, de acordo com as informações obtidas nas pesquisas realizadas.

6306

Portanto, a partir da análise dos dados coletados neste estudo, identificou-se a superioridade em eficácia do itraconazol comparado à terbinafina segundo Bhatia et al. (2019), Khurana et al. (2021) e Singh et al. (2020). Além disso, percebe-se que, de acordo com Sardana et al. (2023) e Sharma et al. (2019) a terapia combinada utilizando itraconazol + terbinafina pode ser uma alternativa terapêutica considerável.

Mediante a análise dos estudos através da escala de Jadad et al. (1996), identificou-se alta qualidade de evidência em todos as pesquisas selecionadas, visto que estas apresentaram pontuação máxima em todos os critérios propostos na escala, sendo esses avaliação dos ensaios clínicos por randomização, cegamento e descrição de perdas no seguimento. Tendo em vista o obtido, entende-se que a pesquisa em questão possui baixo risco de viés, o que contribui para sua certificação e fidedignidade dos resultados.

Ainda assim, existem limitações no estudo vigente, elencando-se a impossibilidade na seleção de artigos pagos, bem como o fato de o tema, apesar de bastante necessário e importante,

ser pouco discutido no meio científico, implicando em um limitado número de estudos, necessitando assim de maior aprofundamento e disseminação de sua relevância. Logo, é de suma importância pesquisas futuras sobre a temática exposta, por intermédio de metodologias alternativas para um melhor discernimento da terapêutica de escolha.

## CONCLUSÃO

A partir da avaliação dos estudos e mediante os resultados obtidos acerca da eficácia do tratamento da Tinea Corporis comparando o uso do itraconazol e da terbinafina, foi possível verificar a superioridade do itraconazol em relação à terbinafina, em monoterapia. Entretanto, a partir da combinação de ambos os fármacos citados, a eficácia do tratamento é superior à monoterapia. Ademais, tendo em vista a alta qualidade metodológica e a seleção de estudos com baixo risco de viés atestada pela escala de Jadad, pode-se conferir à pesquisa segurança nas evidências colhidas.

## REFERÊNCIAS

ASKIE, L.; OFFRINGA, M. Systematic reviews and meta-analysis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 6, p. 403-409, 1 dez. 2015.

6307

BAKOS, Renato Marchiori *et al.* Dermatoscopia das infestações e infecções cutâneas (entomodermatoscopia) – Parte II: infecções virais, fúngicas e outras. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 6, p. 746-758, 2021.

BHATIA, Anuradha *et al.* Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin—a prospective, randomized comparative study. **Indian journal of pharmacology**, v. 51, n. 2, p. 116-119, 2019.

DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Stages for undertaking a systematic review. **Acta medica portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019.

HASSAAN, Z. R. A. A. *et al.* Comparison between the efficacy of terbinafine and itraconazole orally vs. the combination of the two drugs in treating recalcitrant dermatophytosis. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, 2023.

KAKURAI, M. *et al.* Case of tinea corporis due to terbinafine-resistant *Trichophyton interdigitale*. **The journal of dermatology**, v. 47, n. 4, 2020.

KHURANA, Ananta *et al.* Predicting a therapeutic cut-off serum level of itraconazole in recalcitrant tinea corporis and cruris — A prospective trial. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1480-1488, 2021.

LEUNG, Alexander KC *et al.* Tinea corporis: an updated review. **Drugs in context**, v. 9, 2020.

MAJID, I. *et al.* Relapse after oral terbinafine therapy in dermatophytosis: A clinical and mycological study. **Indian journal of dermatology**, v. 61, n. 5, p. 529, 2016.

PACHECO, Rafael Leite *et al.* PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 23, n. 3, p. 101-104, 2018.

SARDANA, Kabir *et al.* Is antifungal resistance a cause for treatment failure in dermatophytosis: A study focused on tinea corporis and cruris from a tertiary centre?. **Indian dermatology online journal**, v. 9, n. 2, p. 90-95, 2018.

SARDANA, Kabir; KHURANA, Ananta; SINGH, Ajeet. Scientific rationale of antifungal drug combination, including oral itraconazole and terbinafine, in recalcitrant dermatophytoses. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 31, n. 1, p. 43-45, 2020.

SHARMA, Priyanka *et al.* Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis. **Journal of Dermatological Treatment**, 2019.

SINGH, S. *et al.* Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 5, p. 840-846, 2020.

TAHILIANI, Sushil *et al.* Etiological prevalence and antifungal sensitivity patterns of dermatophytosis in India-A multicentric study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 87, n. 6, p. 800-806, 2021. 6308

VANAPALLI, Sneha *et al.* A Clinico-mycological, Antifungal Drug Sensitivity and Therapeutic Study of Extensive Dermatophytosis in Coastal Andhra Pradesh. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 13, n. 6, p. 747-753, 2022.