

# Eficácia de antifúngicos tópicos em diferentes dermatomicoses: uma revisão sistemática com metanálise

INAJARA ROTTA<sup>1</sup>, MICHEL FLEITH OTUKI<sup>2</sup>, ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES<sup>3</sup>, CASSYANO JANUÁRIO CORRER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas; Doutoranda do Programa de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup> Doutor em Farmacologia; Professor do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil

<sup>3</sup> Doutora em Ciências Farmacêuticas; Professora da Universidade do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

<sup>4</sup> Doutor em Ciências da Saúde; Professor Adjunto, Departamento de Farmácia, UFPR, Curitiba, PR, Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar e comparar a eficácia dos antifúngicos tópicos empregados no tratamento de cada dermatomicose. **Métodos:** Foi desenvolvida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, publicados em português, espanhol ou inglês até julho de 2010, que comparassem o uso de antifúngicos azólicos e alilamínicos entre si ou com placebo, no tratamento de candidíase cutânea, e das *tineas versicolor*, *pedis*, *cruris* e *corporis*. Os desfechos de eficácia avaliados foram cura micológica ao final do tratamento e cura sustentada. **Resultados:** Dos 4.424 estudos inicialmente identificados, 49 alcançaram os critérios de seleção, sendo incluídos nas metanálises. Os dados agrupados de eficácia demonstraram superioridade dos antifúngicos frente a placebo, independente da dermatomicose avaliada, com valores de *odds ratio* (OR) variando de 2,05 (IC 95% 1,18-3,54) a 67,53 (IC 95% 11,43-398,86). Alilaminas foram superiores aos azólicos apenas para o desfecho cura sustentada (OR 0,52 [IC 95% 0,31-0,89]). **Conclusão:** Há evidência consistente da superioridade dos antifúngicos com relação ao uso de placebo, não sendo mais justificável a realização de estudos controlados por placebo. Alilaminas mantêm a cura micológica por períodos mais extensos que fármacos azólicos. Dada a significativa diferença de custo entre as classes, recomenda-se a realização de análises farmacoeconômicas.

**Unitermos:** Dermatomicoses; antimicóticos; metanálise; administração tópica.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## SUMMARY

### Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis

**Objective:** To evaluate and compare the efficacy of topical antifungal drugs applied to the treatment of each dermatomycosis. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials, published in Portuguese, Spanish and English until July 2010, which compared the use of azole and allylamine antifungal drugs among themselves and with placebo in the treatment of cutaneous candidiasis and *T. versicolor*, *T. pedis*, *T. cruris* and *T. corporis* was performed. The efficacy outcomes evaluated were mycological cure at the end of treatment and sustained cure. **Results:** Of the 4,424 studies initially identified, 49 met the selection criteria and were included in the meta-analyses. The grouped efficacy data evidenced the superiority of antifungal drugs compared to placebo, regardless of the dermatomycosis under evaluation, with odds ratio values ranging from 2.05 (95% CI 1.18-3.54) to 67.53 (95% CI 11.43-398.86). Allylamines were better than azoles only for the outcome sustained cure (OR 0.52 [95% CI 0.31-0.89]). **Conclusion:** There is consistent evidence of the superiority of antifungal drugs over the use of placebo, and placebo-controlled studies are no longer justifiable. Allylamines maintain the mycological cure for longer periods compared to azole drugs. Given the significant cost difference among the classes, pharmacoeconomic analyses should be performed.

**Keywords:** Dermatomycoses; antimycotic drugs; meta-analysis; topical administration.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Artigo recebido: 22/09/2011  
Aceito para publicação: 14/02/2012

**Correspondência para:**  
Inajara Rotta  
Av. Prof. Lothário Meissner, 632  
Curitiba – PR, Brasil  
CEP: 80210-170  
inarotta@gmail.com

**Conflito de interesse:** Não há.

## INTRODUÇÃO

As dermatomicoses representam as infecções fúngicas superficiais mais difundidas entre os humanos, sendo uma causa importante de morbidade. Apesar de raramente apresentarem risco de vida para os pacientes, podem acarretar efeitos debilitantes, afetando a sua qualidade de vida<sup>1-3</sup>.

A incidência destas doenças é crescente, devido ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos e de espaços recreativos, em que piscinas e outros fômites são compartilhados<sup>3</sup>. Aquelas de ocorrência mais comum são as dermatofitoses ou *tineas*, infecções resultantes do acometimento de fungos aos tecidos queratinizados da pele, pelos e unhas. Leveduras comensais da pele, como *Malassezia furfur* e *Candida* spp. também são importantes agentes causais de dermatomicoses<sup>4</sup>.

O diagnóstico dessas doenças tem por base a combinação de dados clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico deve incluir exame físico das lesões e histórico epidemiológico, enquanto o micológico baseia-se principalmente em visualização dos micro-organismos em microscopia direta e crescimento em cultura<sup>4-6</sup>.

O tratamento dessas infecções difere daquele empregado para as infecções sistêmicas, consistindo na utilização primária de formulações tópicas de antifúngicos<sup>7-8</sup>, as quais são de venda isenta de prescrição no Brasil<sup>9</sup>.

Dada a escassez de estudos de revisão sistemática e metanálise relacionados com o tratamento de dermatomicoses com antifúngicos tópicos, sendo os já publicados limitados ao tratamento de *tinea pedis*<sup>10,11</sup>, foi realizada uma revisão sistemática quantitativa para determinar a eficácia dos antifúngicos tópicos no tratamento de cada dermatomicose e estabelecer possíveis diferenças entre as classes farmacológicas.

## MÉTODOS

### ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

A pesquisa foi conduzida baseada nas recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e metanálises<sup>12</sup>. Na busca por ensaios clínicos randomizados (ECR), foram empregadas estratégias abrangentes, tendo-se como descritores os nomes dos antifúngicos azólicos e alilamínicos de interesse (bifonazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, terbinafina e tioconazol). Os termos “vaginal”, “vulvovaginal” e “orofaríngeal” foram incluídos na busca precedidos do termo booleano “não”, sendo selecionados apenas estudos que avaliaram o uso tópico desses fármacos.

A busca foi realizada nas bases de dados Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, LILACS e International Pharmaceutical Abstracts (IPA), sendo incluídos estudos publicados até julho de 2010, em português, espanhol ou inglês, que comparassem a utilização de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses

entre si ou com placebo. Foram excluídos estudos que não restringiram a sua avaliação a uma única forma de dermatomicose, incluindo pacientes diagnosticados com dermatofitoses ou dermatomicoses de modo geral. Adicionalmente, estudos avaliando onicomicose foram excluídos pelo fato de essa doença apresentar padrão de duração de tratamento bastante distinto devido ao seu *status* crônico.

A intervenção consistiu em qualquer antifúngico tópico azólico ou alilamínico, independente da forma farmacêutica, concentração, regime terapêutico e duração do tratamento. Em cada estudo, o diagnóstico clínico de dermatomicose deveria ser confirmado micologicamente por meio da técnica de microscopia direta e/ou crescimento do fungo em cultura.

A seleção inicial dos estudos, com base na avaliação do título e resumo, foi realizada por dois revisores independentes (IR e AS). Qualquer discrepância foi resolvida por meio de reunião de consenso, e, quando necessário, com a presença de um terceiro revisor (CC).

### EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada pelos mesmos revisores independentes (IR e AS). Os dados coletados consistiram nas características basais dos pacientes, dermatomicose avaliada, intervenções e controles, regime terapêutico empregado e dados de eficácia.

Os desfechos de eficácia avaliados foram cura micológica ao final do tratamento, a qual incluiu resultados de cura obtidos ao término do tratamento, ou em até sete dias após a sua finalização; e cura sustentada, a qual incluiu resultados de cura obtidos após o período de tratamento, com um intervalo mínimo de 14 dias sem administração dos medicamentos em estudo. Nos casos em que foi descrito mais de um resultado de cura sustentada, foi priorizado aquele em que o período de monitoramento foi maior. Para ambos os desfechos de eficácia, a cura foi confirmada por meio de microscopia e/ou cultura. A taxa de cura clínica, por ser de natureza subjetiva, não foi considerada, sendo excluídos os estudos que reportaram apenas este resultado. Estudos que avaliaram apenas pacientes com *tinea cruris* foram somados àqueles que incluíram pacientes com diagnóstico de *tinea cruris* e *corporis*.

A qualidade metodológica de cada estudo selecionado foi avaliada através da escala de Jadad *et al.*<sup>13</sup>, a qual considera aspectos relativos à randomização, cegamento, perdas e desistências. Foram incluídos apenas estudos que obtiveram um escore mínimo de 3. Para avaliação de risco de viés, foi adotada a ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane, que analisa o estudo em seis domínios, sendo considerados os seguintes vieses: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses<sup>12</sup>. Dessa forma, apenas foram incluídos nas análises ensaios clínicos controlados e randomizados de boa qualidade, com força de evidência 1a e grau de recomendação A<sup>14</sup>.

## ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para os desfechos de eficácia analisados foi empregado o modelo de efeitos randômicos e o método do inverso da variância para interpolar os resultados individuais de *odds ratio* (OR) dos estudos. Os resultados também foram expressos em risco absoluto (RA), redução do risco absoluto (RRA) e número necessário para tratar (NNT).

A heterogeneidade existente entre os estudos selecionados foi avaliada por meio do índice de inconsistência ( $I^2$ ), sendo um valor superior a 50% indicativo de alta heterogeneidade. Nesses casos, análises de sensibilidade foram realizadas a fim de identificar se as características individuais de cada estudo poderiam ter influenciado os resultados. Para tanto, cada estudo foi hipoteticamente removido da metanálise e avaliada sua influência no resultado global. Todas as análises foram conduzidas por meio do *software* Review Manager V. 5.1.

## RESULTADOS

## REVISÃO SISTEMÁTICA

Foram encontrados 4.424 artigos, dos quais 4.183 foram excluídos após avaliação do título e/ou resumo e 95 após avaliação na íntegra. Os principais motivos que acarretaram exclusão dos estudos foram o não atendimento aos critérios de qualidade propostos por Jadad e o fato de muitos não terem restringido a sua avaliação a uma única forma de dermatomicose. Adicionalmente, 97 foram excluídos por serem duplicados. Sendo assim, 49 estudos alcançaram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nas metanálises. Destes, foram extraídos dados de 57 comparações, em um universo de 6.044 pacientes recrutados. Com relação às características basais destes pacientes, a média ponderada de idade foi de 39,2 anos, sendo 69,6% do sexo masculino.

Nas Tabelas 1 e 2 são descritas as características dos estudos incluídos nas metanálises.

## AVALIAÇÃO CRÍTICA DA QUALIDADE

Foram incluídos apenas estudos com qualidade média a alta, conforme critérios de Jadad *et al.*<sup>13</sup>, sendo encontrado um escore médio de 3,4 entre os estudos. Na maioria dos estudos selecionados, informações disponíveis nos artigos relacionadas com o método empregado para geração da sequência de randomização e sigilo da alocação foram insuficientes. Entretanto, as características basais dos pacientes alocados em cada grupo foram homogêneas, sugerindo que a atribuição de risco de viés moderado para este domínio não afetou a confiança dos resultados encontrados.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA SEGUNDO A DERMATOMICOSE AVALIADA

## CANDIDÍASE CUTÂNEA

Foram encontrados cinco estudos, o que resultou em um total de 383 pacientes e seis comparações entre antifúngicos tópicos e placebo no tratamento de candidíase

cutânea. Dessas comparações, quatro foram estabelecidas entre placebo e os azólicos miconazol 2%, clotrimazol 1%, econazol 1% e bifonazol 1%, com período de tratamento estendendo-se de 14 a 28 dias. Nas outras duas, a alilamina naftifina 1% foi comparada ao placebo, com período de tratamento de 21 dias.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, ambos os resultados das metanálises apresentaram-se favoráveis aos antifúngicos. Foi encontrado um valor de OR de 10,06 (IC 95% 3,01 a 33,64), um RA de 75%, uma RRA de 48% e um NNT de 2 a favor dos azólicos, e um valor de OR de 67,53 (IC 95% 11,43 a 398,86), um RA de 88%, uma RRA de 78% e um NNT de 1 favorecendo as alilaminas, quando comparados a placebo.

O valor de  $I^2$  de 35% encontrado na comparação estabelecida entre azólicos e placebo indica a existência de heterogeneidade moderada entre os estudos incluídos, sendo esta elevada ( $I^2 = 52%$ ) entre os estudos selecionados para comporem a metanálise comparando alilaminas com placebo. Apesar de ser detectada alta heterogeneidade entre os dois estudos incluídos, estes apresentaram resultados próximos e favoráveis à naftifina.

Apenas estudos comparando naftifina com placebo reportaram resultados de cura sustentada, sendo encontrado um valor de OR de 37,14 (IC 95% 13,08 a 105,45), um RA de 83%, RRA de 71% e NNT de 1, favorecendo o emprego da alilamina. A heterogeneidade foi nula entre os estudos selecionados ( $I^2 = 0%$ ). O período de seguimento foi de 2 semanas após o término da terapia.

## TINEA VERSICOLOR

Dez estudos controlados por placebo, totalizando 798 pacientes, avaliaram o tratamento de *tinea versicolor*. Destes, foram extraídos dados de oito comparações estabelecidas entre placebo e os azólicos clotrimazol 1%, bifonazol 1%, miconazol 2%, cetoconazol 2% e econazol 1%, com período de tratamento variando de dois dias, no caso do emprego da forma farmacêutica xampu, a 28 dias. Outros quatro estudos compararam naftifina e terbinafina, ambos a 1%, com placebo, com período de tratamento de 7 a 28 dias.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, a interpolação de seis estudos comparando azólicos com placebo resultou em uma OR de 20,11 (IC 95% 9,07 a 44,59), RA de 89%, RRA de 54% e NNT de 2, favorecendo os antifúngicos. Quando agrupados os resultados de três estudos comparando alilaminas com placebo, o valor de OR obtido foi de 2,05 (IC 95% 1,18 a 3,54), RA de 47%, RRA de 17% e NNT de 6, favorecendo as alilaminas. O índice de inconsistência observado entre os estudos interpolados foi nulo ( $I^2 = 0%$ ) ou baixo ( $I^2 = 23%$ ).

Para o desfecho cura sustentada, os dados combinados de sete estudos comparando azólicos com placebo resultaram em uma OR de 12,61 (IC 95% 5,23 a 30,41), RA de 83%, RRA de 59% e NNT de 2, favorecendo os azólicos.

**Tabela 1** – Características dos estudos incluídos nas metanálises: fármacos azólicos e alilamínicos *versus* placebo

| Autor, ano                      | Escore Jasad | n total | Dermatomicose avaliada                      | Intervenção                  | Forma farmacêutica | Regime terapêutico       | Duração do tratamento (dias) | Duração total do seguimento (dias) | Desfechos avaliados (cura) |
|---------------------------------|--------------|---------|---|------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Astorga, 1989 <sup>15</sup>     | 4            | 59      | Candidíase                                  | Naftifina 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 21                           | 35                                 | Mic/Sust                   |
| Bagatell, 1991a <sup>16</sup>   | 3            | 88      | <i>Tinea pedis</i>                          | Naftifina 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Bagatell, 1991b <sup>16</sup>   | 3            | 228     | <i>Tinea pedis</i>                          | Naftifina 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Berman, 1992 <sup>17</sup>      | 3            | 165     | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 2 vezes /dia             | 7                            | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Budimulja, 2001 <sup>18</sup>   | 3            | 120     | <i>Tinea cruris</i> e <i>tinea corporis</i> | Terbinafina 1%               | Creme              | 1 vez/dia                | 7                            | 56                                 | Sustentada                 |
| Cullen, 1977 <sup>19</sup>      | 3            | 30      | Candidíase                                  | Miconazol 2%                 | Loção              | 2 vezes/dia              | 14                           | 28                                 | Micológica                 |
| Cullen, 1984a <sup>20</sup>     | 3            | 26      | Candidíase                                  | Clotrimazol 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 14 a 21                      | 42 a 49                            | Micológica                 |
| Cullen, 1984b <sup>20</sup>     | 3            | 23      | Candidíase                                  | Econazol 1%                  | Creme              | 2 vezes/dia              | 14 a 21                      | 42 a 49                            | Micológica                 |
| Daily, 1985 <sup>21</sup>       | 3            | 91      | <i>Tinea pedis</i>                          | Econazol 1%                  | Creme              | 2 vezes/dia              | 28 a 42                      | 56 a 70                            | Mic/Sust                   |
| Duncan, 1975 <sup>22</sup>      | 3            | 150     | <i>Tinea pedis</i>                          | Miconazol 2%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Ellis, 1989a <sup>23</sup>      | 4            | 178     | <i>Tinea pedis</i>                          | Oxiconazol 1%                | Creme              | 1 vez/dia                | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Ellis, 1989b <sup>23</sup>      | 4            | 179     | <i>Tinea pedis</i>                          | Oxiconazol 1%                | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Evans, 1991 <sup>24</sup>       | 3            | 86      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 1 vez /dia               | 14                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Evans, 1992 <sup>25</sup>       | 3            | 76      | <i>Tinea cruris</i> e <i>tinea corporis</i> | Terbinafina 1%               | Creme              | 1 vez /dia               | 7                            | 28                                 | Mic/Sust                   |
| Faergemann, 1997 <sup>26</sup>  | 3            | 61      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Terbinafina 1%               | Emulsão - gel      | 1 vez/dia                | 7                            | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Gentles, 1975 <sup>27</sup>     | 4            | 56      | <i>Tinea pedis</i>                          | Miconazol 2%<br>Miconazol 1% | Creme<br>Pó        | 1 vez/dia<br>2 vezes/dia | 28                           | 28                                 | Micológica                 |
| Greer, 1990 <sup>28</sup>       | 3            | 23      | <i>Tinea cruris</i>                         | Terbinafina 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 14                           | 28                                 | Mic/Sust                   |
| Hollmen, 2002 <sup>29</sup>     | 3            | 101     | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Emulsão - gel      | 1 vez/dia                | 7                            | 56                                 | Sustentada                 |
| James, 2007a <sup>30</sup>      | 4            | 56      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Emulsão - gel      | 1 vez/dia                | 5                            | 42                                 | Mic/Sust                   |
| James, 2007b <sup>30</sup>      | 4            | 55      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 3%               | Emulsão - gel      | 1 vez/dia                | 5                            | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Korting, 2001 <sup>31</sup>     | 3            | 100     | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 1 vez/dia                | 7                            | 56                                 | Sustentada                 |
| Lalosevic, 1984a <sup>32</sup>  | 4            | 129     | Candidíase                                  | Bifonazol 1%                 | Creme              | 1 vez/dia                | 28                           | 42                                 | Micológica                 |
| Lalosevic, 1984b <sup>32</sup>  | 4            | 134     | Candidíase                                  | Bifonazol 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Micológica                 |
| Lebwohl, 2001a <sup>33</sup>    | 4            | 153     | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Solução            | 2 vezes/dia              | 7                            | 56                                 | Micológica                 |
| Lebwohl, 2001b <sup>33</sup>    | 4            | 66      | <i>Tinea cruris</i> e <i>tinea corporis</i> | Terbinafina 1%               | Solução            | 1 vez/dia                | 7                            | 28                                 | Micológica                 |
| Millikan, 1990 <sup>34</sup>    | 3            | 30      | <i>Tinea cruris</i>                         | Terbinafina 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 14                           | 28                                 |                            |
| Montoya, 1985a <sup>35</sup>    | 3            | 48      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Clotrimazol 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Montoya, 1985b <sup>35</sup>    | 3            | 44      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Naftifina 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Mora, 1984 <sup>36</sup>        | 4            | 43      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Bifonazol 1%                 | Creme              | 1 vez/dia                | 14                           | 28                                 | Mic/Sust                   |
| Ortiz, 1978a <sup>37</sup>      | 3            | 100     | <i>Tinea pedis</i>                          | Miconazol 2%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 56                                 | Micológica                 |
| Ortiz, 1978b <sup>37</sup>      | 3            | 50      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Miconazol 2%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 14                           | 28                                 | Mic/Sust                   |
| Ortonne, 2006 <sup>38</sup>     | 3            | 324     | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | SFF                | Dose única               | –                            | –                                  | Sustentada                 |
| Quiñones, 1980a <sup>39</sup>   | 3            | 41      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Miconazol 2%                 | Creme              | 1 vez/dia                | 14                           | 28                                 | Sustentada                 |
| Quiñones, 1980b <sup>39</sup>   | 3            | 51      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Econazol 1%                  | Creme              | 1 vez/dia                | 14                           | 28                                 | Sustentada                 |
| Savin, 1986 <sup>40</sup>       | 3            | 101     | <i>Tinea versicolor</i>                     | Cetoconazol 2%               | Creme              | 1 vez/dia                | 14                           | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Savin, 1990 <sup>41</sup>       | 3            | 27      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Savin, 1999 <sup>42</sup>       | 3            | 152     | <i>Tinea versicolor</i>                     | Terbinafina 1%               | Solução            | 2 vezes/dia              | 7                            | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Savin, 2006 <sup>43</sup>       | 3            | 588     | <i>Tinea pedis</i>                          | Sertaconazol 2%              | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Segal, 1999a <sup>44</sup>      | 4            | 20      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Bifonazol 1%                 | Xampu              | 1 vez/dia                | 2                            | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Segal, 1999b <sup>44</sup>      | 4            | 20      | <i>Tinea versicolor</i>                     | Bifonazol 1%                 | Xampu              | 1 vez/dia                | 7                            | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Smith, 1977 <sup>45</sup>       | 4            | 82      | <i>Tinea pedis</i>                          | Clotrimazol 1%               | Solução            | 2 vezes/dia              | 28 a 42                      | 28 a 42                            | Micológica                 |
| Smith, 1990a <sup>46</sup>      | 3            | 23      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 2 vezes/dia              | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Syed, 2000 <sup>47</sup>        | 4            | 40      | <i>Tinea pedis</i>                          | Terbinafina 1%               | Creme              | 1 vez/dia                | 10                           | 308                                | Mic/Sust                   |
| Van Heerden, 1997 <sup>48</sup> | 3            | 83      | <i>Tinea cruris</i> e <i>tinea corporis</i> | Terbinafina 1%               | Emulsão - gel      | 1 vez/dia                | 7                            | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Vermeer, 1997 <sup>49</sup>     | 3            | 115     | <i>Tinea versicolor</i>                     | Terbinafina 1%               | Solução            | 2 vezes/dia              | 7                            | 56                                 | Sustentada                 |
| Vicik, 1984 <sup>50</sup>       | 4            | 148     | <i>Tinea versicolor</i>                     | Econazol 1%                  | Creme              | 1 vez/dia                | 14 a 21                      | 14 a 21                            | Micológica                 |
| Zaias, 1988 <sup>51</sup>       | 3            | 60      | Candidíase                                  | Naftifina 1%                 | Creme              | 2 vezes/dia              | 21                           | 35                                 | Mic/Sust                   |

SFF, solução formadora de filme; Mic, micológica; Sust, sustentada.

**Tabela 2** – Características dos estudos incluídos nas metanálises: fármacos alilamínicos versus azólicos

| Autor, ano                         | Escore Jadad | n total | Dermatomicose avaliada               | Intervenção 1                      | Duração do tratamento (dias) | Duração total do seguimento (dias) | Intervenção 2                      | Duração do tratamento (dias) | Duração total do seguimento (dias) | Desfechos avaliados (cura) |
|------------------------------------|--------------|---------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Ablon, 1996a <sup>52</sup>         | 3            | 66      | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 1 vez/dia     | 14                           | 42 a 70                            | Oxiconazol loção 1% 1 vez/dia      | 14                           | 42 a 70                            | Mic/Sust                   |
| Ablon, 1996b <sup>52</sup>         | 3            | 66      | <i>Tinea pedis</i>                   | Naftifina creme 1% 1 vez/dia       | 14                           | 42 a 70                            | Oxiconazol loção 1% 1 vez/dia      | 14                           | 42 a 70                            | Mic/Sust                   |
| Aste, 1991 <sup>53</sup>           | 3            | 40      | <i>Tinea versicolor</i>              | Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia   | 22                           | 36                                 | Bifonazol creme 1% 2 vezes/dia     | 26                           | 40                                 | Micológica                 |
| Bergstresser, 1993 <sup>54</sup>   | 3            | 193     | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia   | 7                            | 84                                 | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28                           | 84                                 | Sustentada                 |
| Budimulja, 1998 <sup>55</sup>      | 4            | 185     | <i>Tinea cruris</i>                  | Terbinafina creme 1% 1 vez/dia     | 7                            | 56                                 | Bifonazol creme 1% 1 vez/dia       | 21                           | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Evans, 1993 <sup>56</sup>          | 5            | 256     | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 2 vezes/dia   | 7                            | 42                                 | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Irvine, 1990 <sup>57</sup>         | 5            | 57      | <i>Tinea pedis</i>                   | Naftifina creme 1% 2 vezes/dia     | 28 a 42                      | 28 a 42                            | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28 a 42                      | 28 a 42                            | Micológica                 |
| Leenutaphong 1999 <sup>58</sup>    | 3            | 48      | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 1 vez/dia     | 7                            | 70                                 | Miconazol creme 2% 2 vezes/dia     | 28                           | 70                                 | Mic/Sust                   |
| Millikan, 1988 <sup>59</sup>       | 4            | 126     | <i>Tinea cruris e tinea corporis</i> | Naftifina creme 1% 2 vezes/dia     | 28                           | 42                                 | Econazol creme 1% 2 vezes/dia      | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Montoya, 1985c <sup>35</sup>       | 3            | 48      | <i>Tinea versicolor</i>              | Naftifina creme 1% 2 vezes/dia     | 28                           | 42                                 | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Sanchez-Carazo, 1994 <sup>60</sup> | 3            | 43      | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 1 vez/dia     | 28                           | 42                                 | Bifonazol creme 1% 1 vez/dia       | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Schopf, 1999 <sup>61</sup>         | 4            | 699     | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina solução 1% 2 vezes/dia | 7                            | 56                                 | Clotrimazol solução 1% 2 vezes/dia | 28                           | 56                                 | Mic/Sust                   |
| Smith, 1990b (1) <sup>62</sup>     | 3            | 160     | <i>Tinea pedis</i>                   | Naftifina creme 1% 1 vez/dia       | 28                           | 42                                 | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Smith, 1990b (2) <sup>62</sup>     | 3            | 121     | <i>Tinea pedis</i>                   | Naftifina creme 1% 2 vezes/dia     | 28                           | 42                                 | Clotrimazol creme 1% 2 vezes/dia   | 28                           | 42                                 | Mic/Sust                   |
| Wahid, 1997 <sup>63</sup>          | 3            | 87      | <i>Tinea pedis</i>                   | Terbinafina creme 1% 1 vez/dia     | 14                           | 56                                 | Bifonazol creme 1% 1 vez/dia       | 14                           | 56                                 | Sustentada                 |

Mic, micológica; Sust, sustentada.

O valor de I<sup>2</sup> foi de 30%, indicando heterogeneidade moderada entre os estudos. O período de seguimento foi de 2 a 6 semanas após o término da terapia. O agrupamento de quatro estudos comparando alilaminas com placebo mostrou uma OR de 6,07 (IC 95% 2,19 a 16,86), RA de 75%, RRA de 45% e NNT de 2, favorecendo os fármacos alilamínicos. Foi detectada alta heterogeneidade entre

os estudos incluídos (I<sup>2</sup> = 74%). Porém, com a retirada hipotética da metanálise do estudo de Montoya<sup>35</sup>, responsável pela alta heterogeneidade encontrada, o valor de I<sup>2</sup> decaiu para zero e o resultado de eficácia permaneceu estatisticamente favorável às alilaminas. O período de seguimento foi de 2 a 7 semanas após o término do tratamento.

*TINEA PEDIS*

Foram identificados 19 estudos, nos quais foram recrutados 1.937 pacientes, comparando antifúngicos azólicos e alilamínicos com placebo no tratamento de *tinea pedis*, sendo, portanto, a dermatomicose mais avaliada. Destes, sete estudos compararam os azólicos econazol 1%, miconazol 2%, oxiconazol 1%, sertaconazol 2% e clotrimazol 1% com placebo, com período de tratamento estendendo-se de 28 a 42 dias. Os 12 estudos restantes compararam as alilaminas naftifina 1% e terbinafina 1 e 3% com placebo, com período de tratamento variando de 1 dia, no caso de solução formadora de filme, a qual requer dose única, a 28 dias.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, azólicos e alilaminas demonstraram superioridade quando comparados a placebo. O agrupamento de sete estudos comparando azólicos com placebo resultou em uma OR de 5,54 (IC 95% 3,01 a 10,19), RA de 72%, RRA de 36% e NNT de 3, com valor de  $I^2$  de 71%, indicando alta heterogeneidade entre os estudos incluídos. Com a retirada hipotética da metanálise do estudo de Ortiz<sup>37</sup>, o valor de  $I^2$  tornou-se nulo e o resultado permaneceu estatisticamente favorável aos azólicos. Quando interpolados nove estudos comparando alilaminas com placebo, obteve-se uma OR de 5,87 (IC 95% 2,46 a 14,01), RA de 63%, RRA de 35% e NNT de 3, com valor de  $I^2$  de 81%. Com a retirada hipotética da metanálise dos estudos identificados como responsáveis pela alta heterogeneidade encontrada, o valor de  $I^2$  decresceu e o resultado permaneceu favorecendo as alilaminas.

Azólicos e alilaminas também foram superiores a placebo segundo o desfecho cura sustentada, sendo encontrado uma OR de 6,64 (IC 95% 4,65 a 9,48), RA de 73%, RRA de 44% e NNT de 2, quando agrupados quatro estudos comparando azólicos com placebo, com período de seguimento de 2 a 4 semanas após a finalização da terapia. Quando agrupados 11 estudos comparando alilaminas com placebo, com período de seguimento de 2 a 12 semanas após o término do tratamento, foi obtida uma OR de 14,22 (IC 95% 9,49 a 21,32), RA de 78%, RRA de 56% e NNT de 2. O índice de inconsistência observado entre os estudos interpolados foi nulo ( $I^2 = 0\%$ ) ou baixo ( $I^2 = 29\%$ ).

*TINEA CRURIS E CORPORIS*

Na avaliação do tratamento de *tinea cruris* e *corporis*, foram encontrados seis estudos, totalizando 298 pacientes, todos comparando terbinafina 1% com placebo, com período de tratamento curto, estendo-se de 7 a 14 dias e período de seguimento de 2 a 7 semanas após o término da terapia.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, o agrupamento de cinco estudos resultou em uma OR de 6,40 (IC 95% 2,64 a 15,49), um RA de 48%, RRA de 33% e NNT de 3. O  $I^2$  encontrado foi de 6%. Para o desfecho

cura sustentada, a somatória dos dados de cinco estudos acarretou em uma OR de 14,43 (IC 95% 7,62 a 27,33), RA de 85%, RRA de 58% e NNT de 2, com valor de  $I^2$  nulo, sendo, portanto, a terbinafina superior ao placebo em ambos os desfechos analisados.

RESULTADOS DE EFICÁCIA DE AZÓLICOS *VERSUS* ALILAMINAS

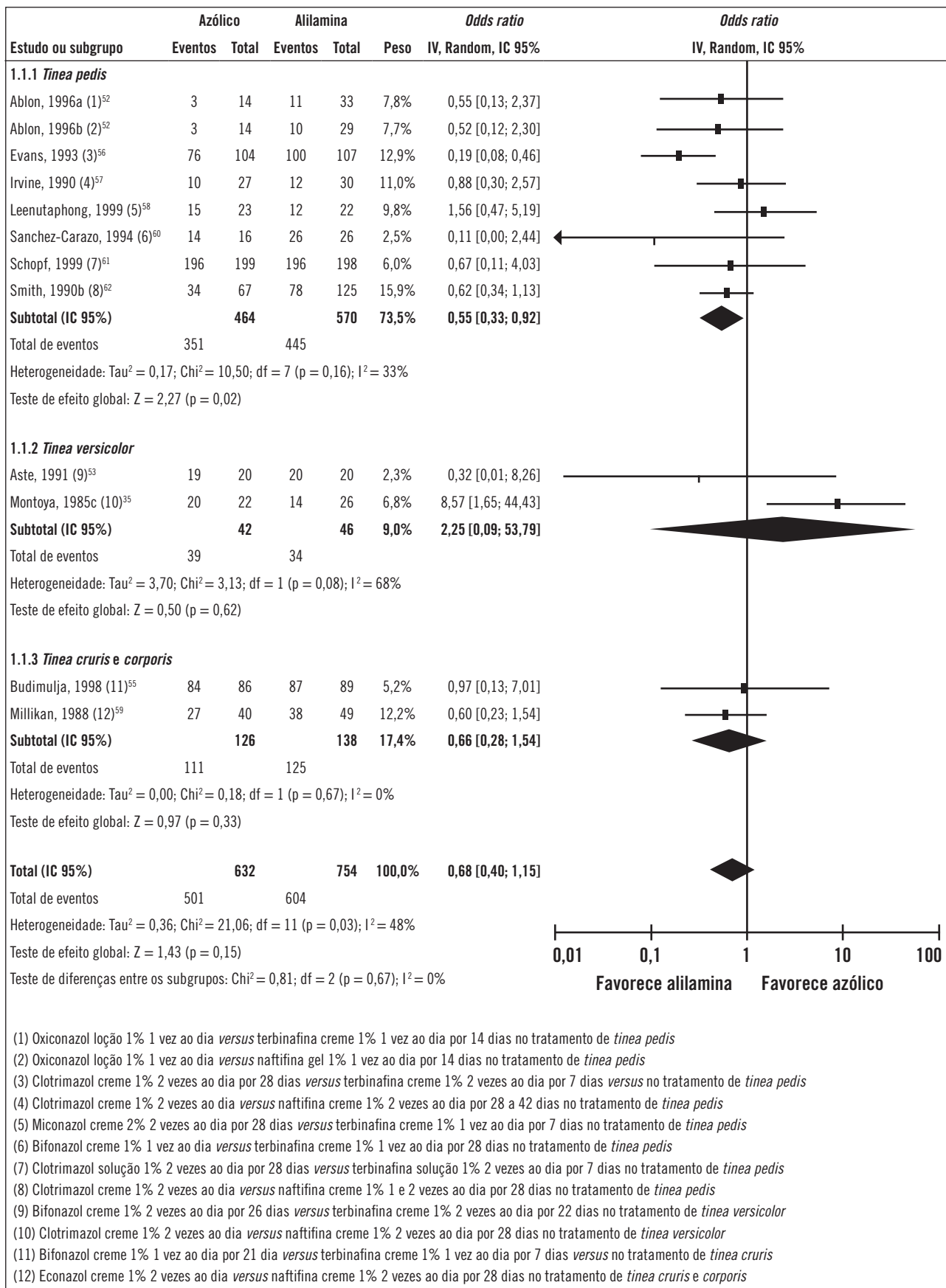
Foram encontrados 14 estudos comparando fármacos azólicos a alilamínicos no tratamento de dermatomicoses. Destes, 10 avaliaram pacientes diagnosticados com *tinea pedis*, 2 com *tinea versicolor* e 2 com *tinea cruris* e *corporis*. Na Figura 1A e 1B são apresentados os resultados das metanálises de azólicos *versus* alilaminas para cada dermatomicose avaliada.

Para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, foram agrupados oito estudos comparando os azólicos oxiconazol 1%, clotrimazol 1%, miconazol 2% e bifonazol 1% com naftifina e terbinafina, ambos a 1%, no tratamento de *tinea pedis*. O valor de OR obtido foi estatisticamente favorável ao emprego das alilaminas (0,55 [IC 95% 0,33 a 0,92]), com RA de 78%, RRA de 2% e NNT de 41. O valor de  $I^2$  de 33% indica heterogeneidade moderada entre os estudos selecionados, validando a qualidade da evidência encontrada.

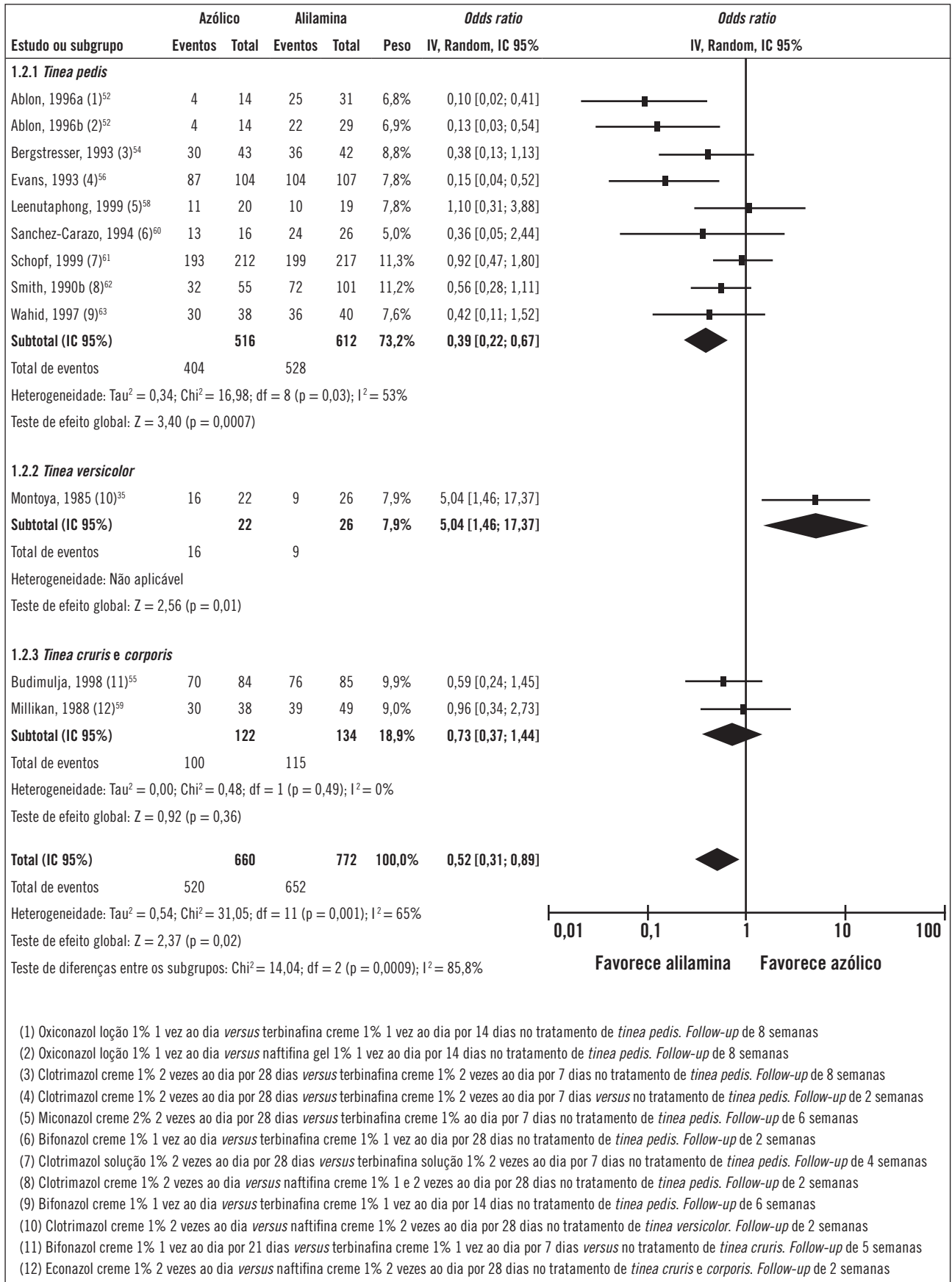
Para o mesmo desfecho, ao serem agrupados dois estudos comparando bifonazol e clotrimazol com terbinafina e naftifina, todos a 1%, no tratamento de *tinea versicolor*, obteve-se uma OR não estatisticamente significativa de 2,25 (IC 95% 0,09 a 53,79), porém favorável aos azólicos, com valor de RA de 93%, RRA de 19% e NNT de 5. O valor de  $I^2$  foi alto (68%), uma vez que os resultados dos estudos incluídos foram contraditórios. No estudo de Montoya<sup>35</sup>, houve resultado expressivo a favor dos azólicos, enquanto no estudo de Aste<sup>53</sup>, não foi detectada diferença entre as classes. A somatória dos resultados de dois estudos avaliando o tratamento de *tinea cruris* e *corporis* resultou em uma OR também não estatisticamente significativa de 0,66 (IC 95% 0,28 a 1,54), porém favorável às alilaminas, com RA de 91%, RRA de 2%, NNT de 40 e um  $I^2$  de 0%. O resultado global da metanálise (0,68 [IC 95% 0,40 a 1,15]) não apresentou diferença entre azólicos e alilaminas, não demonstrando superioridade de uma classe em relação à outra.

Para o desfecho cura sustentada, o agrupamento de nove estudos avaliando o tratamento de *tinea pedis* resultou em uma OR estatisticamente favorável ao emprego das alilaminas (0,39 [IC 95% 0,22 a 0,67]), com RA de 86%, RRA de 8% e NNT de 13, porém com uma alta heterogeneidade entre os estudos selecionados ( $I^2 = 53\%$ ). Quando hipoteticamente retirado da metanálise o estudo de Ablon<sup>52</sup>, a heterogeneidade tornou-se moderada e o resultado permaneceu favorável às alilaminas.

Apenas um estudo comparando clotrimazol a naftifina no tratamento de *tinea versicolor* foi encontrado,



**Figura 1A** – Eficácia comparativa de azólicos versus alilaminas. Metanálises de azólicos versus alilaminas para cada dermatomicose avaliada. Cura micológica ao final do tratamento.



**Figura 1B** – Eficácia comparativa de azólicos *versus* alilaminas. Metanálises de azólicos *versus* alilaminas para cada dermatomicose avaliada. Cura sustentada.



obtendo-se uma OR de 5,04 (IC 95% 1,46 a 17,37), RA de 73%, RRA de 38% e NNT de 3, favorecendo o azólico clotrimazol. A interpolação de dois estudos comparando azólicos e alilaminas no tratamento de *tinea cruris* e *corporis* resultou em uma OR de 0,73 (IC 95% 0,37 a 1,44), não demonstrando diferença de eficácia estatisticamente significativa entre as classes. Porém, o resultado foi favorável às alilaminas, com RA de 86%, RRA de 4% e NNT de 26, com um  $I^2$  de 0%. O resultado global da metanálise (0,52 [IC 95% 0,31 a 0,89]) apresentou diferença entre as classes farmacológicas avaliadas, demonstrando superioridade das alilaminas frente aos azólicos, mesmo com a retirada hipotética do estudo de Montoya<sup>35</sup>, responsável pela alta heterogeneidade encontrada ( $I^2 = 65\%$ ).

## DISCUSSÃO

Dermatomicoses são as doenças de pele que mais comumente afetam pessoas em todo o mundo, tendo como estratégia terapêutica de primeira linha o emprego de antifúngicos tópicos<sup>7</sup>. Apesar do uso popular destes fármacos comprovar sua utilidade na minimização dos sinais e sintomas dessas infecções, cientificamente predominam incertezas com relação à melhor terapia a ser adotada em cada caso, uma vez que boa parte dos ensaios clínicos publicados são de pequeno porte e com placebo como comparador e estudos de revisão sistemática com metanálise são escassos. Há apenas duas revisões sistemáticas com metanálises encontradas na literatura referentes ao tratamento de dermatomicoses com antifúngicos tópicos, sendo ambas limitadas ao tratamento de *tinea pedis*<sup>10-11</sup>. Nessa pesquisa, foram comparados todos os antifúngicos azólicos e alilamínicos entre si e com placebo no tratamento de qualquer dermatomicose.

Nessa revisão sistemática, 144 artigos foram avaliados na íntegra, sendo selecionados 49 para comporem as metanálises. Dos 95 artigos excluídos, 35 foram devido ao não atendimento aos critérios de qualidade propostos por Jadad<sup>13</sup> e 26 por não terem definido um diagnóstico específico de dermatomicose. No total, 6.044 pacientes foram randomicamente designados a receber placebo ou um dos 13 fármacos antifúngicos, havendo um predomínio de jovens do sexo masculino.

Os resultados das metanálises demonstram que há evidência consistente da superioridade dos antifúngicos tópicos com relação ao placebo, independentemente do fármaco avaliado, classe farmacológica, forma farmacêutica, concentração, regime terapêutico adotado, duração do tratamento, dermatomicose diagnosticada e desfecho de eficácia considerado. Esses achados são compatíveis aos encontrados nas revisões sistemáticas de Crawford<sup>10</sup> e Hart<sup>11</sup>, sendo detectada superioridade de todos os antifúngicos frente a placebo no tratamento de *tinea pedis*.

Algumas metanálises apresentaram valores de  $I^2$  elevados (> 50%), indicando inconsistência nos resultados dos

estudos incluídos. Porém, após a realização de análises de sensibilidade, incluindo a retirada hipotética da metanálise dos estudos considerados responsáveis pela alta heterogeneidade relatada, os resultados mantiveram-se próximos aos encontrados previamente à retirada dos estudos, mantendo a sua significância estatística. Isso demonstra que a variação de efeitos nos dados coletados a partir dos diversos estudos primários não alterou a medida final de efeito. Esses achados são comparáveis aos encontrados na revisão sistemática de Crawford<sup>10</sup>, cujas metanálises também apresentaram heterogeneidade elevada entre os estudos selecionados.

Dessa forma, dada a força das evidências encontradas, não é mais justificável a realização de ensaios clínicos controlados por placebo avaliando antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses, sendo recomendada apenas a realização de ensaios clínicos comparando dois tratamentos ativos. Crawford *et al.*, em 2008, publicaram um artigo confirmando que existe evidência suficiente para ser recomendado o abandono de ensaios controlados por placebo avaliando antifúngicos tópicos no tratamento de *tinea pedis*<sup>64</sup>.

Com relação às comparações efetuadas entre as classes antifúngicas, no estudo de Crawford, foram selecionados 11 estudos comparando azólicos com alilaminas, sendo encontrado resultado estatisticamente favorável às alilaminas, com diferença entre as classes detectada no período de seis semanas após o início do tratamento e mantida em períodos de seguimento mais extensos<sup>10</sup>.

O mesmo resultado favorecendo o emprego das alilaminas foi obtido no estudo desenvolvido por Hart (1999), sendo, porém, detectado viés de publicação. Dos 12 estudos que integraram a metanálise, oito favoreceram as alilaminas, sendo todos publicados em inglês. Os quatro estudos adicionais não apresentaram diferença significativa entre as classes avaliadas, sendo todos publicados em outros idiomas<sup>11</sup>.

Nessa pesquisa, para o desfecho cura micológica ao final do tratamento, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as classes, favorecendo as alilaminas, apenas para o tratamento de *tinea pedis*, o que está de acordo com os achados de Hart e Crawford<sup>10-11</sup>. Quando somados os resultados obtidos para cada dermatomicose, não foi identificada diferença de eficácia entre as classes.

Para o desfecho cura sustentada, novamente foi detectada superioridade das alilaminas frente aos azólicos no tratamento de *tinea pedis*. Para o tratamento de *tinea versicolor*, o azólico clotrimazol foi estatisticamente superior à naftifina, porém o resultado foi advindo de um único ensaio clínico. O resultado global da metanálise apresentou-se estatisticamente favorável às alilaminas, mesmo após a realização de análises de sensibilidade. Essa superioridade das alilaminas no resultado geral deve-se ao maior peso dos estudos envolvendo *tinea pedis* no conjunto da

metanálise. Com a evidência disponível atualmente, não é possível afirmar superioridade das alilaminas com relação aos azólicos para as demais dermatomicoses.

A expressiva manutenção da cura após o término da terapia pode ser justificada pelas características lipofílicas e queratinofílicas das alilaminas, permitindo que permaneçam farmacologicamente ativas na pele mesmo após a suspensão do tratamento. O mecanismo de ação fungicida das alilaminas, em contradição ao mecanismo fungistático dos fármacos azólicos, pode, também, ter contribuído para as melhores respostas obtidas com o emprego desta classe<sup>4</sup>.

Devido à diferença de custo existente entre fármacos azólicos e alilamínicos, a incorporação de desfechos econômicos à revisão sistemática, como a realização de análises de custo-efetividade, definirá a opção terapêutica que apresenta melhores resultados clínicos por unidade monetária investida, representando a alternativa mais eficiente para cada condição clínica considerada.

## CONCLUSÃO

Os resultados encontrados demonstram evidência consistente da superioridade dos antifúngicos com relação ao placebo no tratamento de qualquer forma clínica de dermatomicose. Por meio das metanálises de comparações diretas, foi detectada diferença entre fármacos azólicos e alilamínicos no tratamento de *tinea pedis*, sendo o resultado favorável às alilaminas para ambos os desfechos de cura. Para o desfecho cura sustentada, o resultado global da metanálise demonstrou que as alilaminas são superiores aos fármacos azólicos; no entanto, os resultados possuem um nível elevado de evidência apenas para *tinea pedis*. Não há ensaios clínicos de boa qualidade metodológica comparando azólicos e alilaminas no tratamento da candidíase cutânea.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte concedido pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

## REFERÊNCIAS

- Borgers M, Degreef H, Cauwenbergh G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. *Curr Drug Targets*. 2005;6(8):849-62.
- Charles AJ. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. *Dermatol Ther*. 2009;22(6):550-9.
- Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs*. 2001;61(Suppl 1):1-12.
- Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, Shear NH. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs*. 1998;55(5):645-74.
- Hainer BL. Dermatophyte infections. *Am Fam Physician*. 2003;67(1):101-8.
- Severo LC, Londero AT. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 2002.
- Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):353-67.
- Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs*. 2001;61(Suppl 1):13-25.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 138 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 02 jun 2003.
- Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):1-157.
- Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ*. 1999;319(7202):79-82.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.2 [atualizado set. 2009]. 2011.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Oxford University. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). [citado jun 2011]. Oxford: Oxford University; 2011. Disponível em: <http://www.cebm.net/>.
- Astorga E, Cordero CN, de Espinoza ZD, Rojas RF, Zaias N, Sefton J. Naftifine cream 1% in cutaneous candidiasis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1989;46(6):1106-1109.
- Bagatell FK, Bart BJ, Cole GW, Drake LA, Ellis CN, Arbor A, *et al*. Naftifine gel in the treatment of *tinea pedis*: two double-blind, multicenter studies. *Cutis*. 1991; 48 (1): 85-88.
- Berman B, Ellis C, Leyden J, Lowe N, Savin R, Shupack J, *et al*. Efficacy of a 1-week, twice-daily regimen of terbinafine 1% cream in the treatment of interdigital *tinea pedis*. Results of placebo-controlled, double-blind, multicenter trials. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26 (6):956-960.
- Budimulja U, Bramono K, Urip KS, Basuki S, Widodo G, Rapatz G, *et al*. Once daily treatment with terbinafine 1% cream (Lamisil) for one week is effective in the treatment of *tinea corporis* and *cruris*. A placebo-controlled study. *Mycoses*. 2001;44(7-8):300-306.
- Cullen SI. Cutaneous candidiasis: Treatment with miconazole nitrate. *Cutis*. 1977;19(1):126-129.
- Cullen SI, Rex IH, Thorne EG. A comparison of a new antifungal agent, 1 percent econazole nitrate (Spectazole(registered trademark)) cream versus 1 percent clotrimazole cream in the treatment of intertriginous candidosis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1984;35 (4):606-609.
- Daily AD, Kramer KJ, Rex IH, Thorne EG. Econazole nitrate (Spectazole) cream, 1 percent: a topical agent for the treatment of *tinea pedis*. *Cutis*. 1985;35(3):278-280.
- Duncan WC. *Tinea pedis*: treatment with topical miconazole. *Cutis*. 1975;16(4):647-649.
- Ellis CN, Gammon WR, Goldfarb MT, Griffin TB, Jegasothy BV, Kamm AR, *et al*. A placebo-controlled evaluation of once-daily versus twice-daily oxiconazole nitrate (1%) cream in the treatment of *tinea pedis*. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1989;46(2):269-276.
- Evans EGV, James IGV, Joshipura RC. Two-week treatment of *tinea pedis* with terbinafine (Lamisil) 1% cream: A placebo controlled study. *J Dermatolog Treat*. 1991;2(3):95-97.
- Evans EGV, Shah JM, Joshipura RC. One-week treatment of *tinea corporis* and *tinea cruris* with terbinafine (Lamisil) 1% cream: A placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*. 1992;3(4):181-184.
- Faergemann J, Hersle K, Nordin P. Pityriasis *versicolor*: clinical experience with Lamisil cream and Lamisil DermGel. *Dermatology*. 1997;194(Suppl.1):19-21.
- Gentles JC, Jones GR, Roberts DT. Efficacy of miconazole in the topical treatment of *tinea pedis* in sportsmen. *Br J Dermatol*. 1975;93(1):79-84.
- Greer DL, Jolly HW Jr. Treatment of *tinea cruris* with topical terbinafine. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4):800-804.
- Hollmen KA, Kinnunen T, Kiistala U, Väänänen A, Saarelainen IO, De CC, *et al*. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% emulsion gel in patients with *tinea pedis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):87-88.
- James IG, Loria-Kanza Y, Jones TC. Short-duration topical treatment of *tinea pedis* using terbinafine emulsion gel: results of a dose-ranging clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(3):163-168.
- Korting HC, Tietz HJ, Bräutigam M, Maysner P, Rapatz G, Paul C. One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital *tinea pedis*: a vehicle controlled study. LAS-INT-06 Study Group. *Med Mycol*. 2001;39(4):335-340.
- Lalosević J, Rojas R, Astorga E, Gip L. Bifonazole cream in the treatment of superficial candidosis. A double-blind comparative study. *Dermatologica*. 1984; 169 (sup.1): 99-106.
- Lebwohl M, Elewski B, Eisen D, Savin RC. Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital *tinea pedis* and *tinea corporis* or *tinea cruris*. *Cutis*. 2001;67(3):261-266.
- Millikan LE. Efficacy and tolerability of topical terbinafine in the treatment of *tinea cruris*. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4):795-799.
- Montoya F, Vélez H. Evaluación terapéutica de naftifine en pacientes con dermatofitosis y pitiriasis *versicolor*. *Acta Med Colomb*. 1985;10(2):79-94.
- Mora RG, Greer DL. Comparative efficacy and tolerance of 1% bifonazole cream and bifonazole cream vehicle in patients with *tinea versicolor*. *Dermatologica*. 1984;169(Suppl.1):87-92.
- Ortiz Lg P. Topical miconazole nitrate therapy in *tinea pedis* and *tinea versicolor*. *Clin Ther*. 1978;1(6):444-50.
- Ortonne JP, Korting HC, Vigiúé-Vallanet C, Larnier C, Savaluny E. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with *tinea pedis* (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1307-1313.

39. Quiñones CA. *Tinea versicolor*: new topical treatments. *Cutis*. 1980;25(4):386-388.
40. Savin RC, Horwitz SN. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of *tinea versicolor*. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(3):500-503.
41. Savin RC. Treatment of chronic *tinea pedis* (athlete's foot type) with topical terbinafine. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4):786-789.
42. Savin R, Eisen D, Fradin MS, Lebowitz M. *Tinea versicolor* treated with terbinafine 1% solution. *Int J Dermatol*. 1999;38(11):863-865.
43. Savin R, Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for *tinea pedis*. *Cutis*. 2006;78(4):268-274.
44. Segal R, Kricheli D, Zukrov B, David M. Treatment of pityriasis *versicolor* with bifonazole shampoo: A randomized double-blind study. *J Dermatolog Treat*. 1999;10(3):185-188.
45. Smith EB, Graham JL, Ulrich JA. Topical clotrimazole in *tinea pedis*. *South Med J*. 1977;70(1):47-48.
46. Smith EB, Noppakun N, Newton RC. A clinical trial of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of *tinea pedis*. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4):790-794.
47. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad SA. Butenafine 1% versus terbinafine 1% in cream for the treatment of *tinea pedis*. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Clin Drug Invest*. 2000;19(6):393-397.
48. Van Heerden JS, Vismar HF. *Tinea corporis/cruris*: new treatment options. *Dermatology*. 1997;194(Suppl.1):14-18.
49. Vermeer BJ, Staats CC. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in subjects with pityriasis *versicolor*: a placebo-controlled study. *Dermatology*. 1997;194(Suppl.1):22-4.
50. Vicik GJ, Mendiones M, Quinones CA, Thorne EG. A new treatment for *tinea versicolor* using econazole nitrate 1.0 percent cream once a day. *Cutis*. 1984;33(6):570-571.
51. Zaias N, Astorga E, Cordero CN, Day RM, de Espinoza ZD, DeGryse R, et al. Naftifine cream in the treatment of cutaneous candidiasis. *Cutis*. 1988;42(3):238-240.
52. Ablon G, Rosen T, Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of *tinea pedis*. *Int J Dermatol*. 1996;35(8):591-3.
53. Aste N, Pau M, Pinna AL, Colombo MD, Biggio P. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine in patients with pityriasis *versicolor*. *Mycoses*. 1991;34(7-8):353-7.
54. Bergstresser PR, Elewski B, Hanifin J, Leshner J, Savin R, Shupack J, et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital *tinea pedis*: a multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(4):648-651.
55. Budimulja U. Terbinafine 1% cream vs. bifonazole 1% cream in the treatment of *tinea cruris*. *Int J Dermatol*. 1998;37(11):871-873.
56. Evans EG, Dodman B, Williamson DM, Brown GJ, Bowen RG. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating *tinea pedis*. *BMJ*. 1993;307(6905):645-7.
57. Irvine CA, Kenilworth NJ. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of *tinea pedis*. Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1990;80(6):314-318.
58. Leenutaphong V, Niumpradit N, Tangwiwat S, Sritaveesuwan R, Muanprasat C. Double-blind study of the efficacy of 1 week topical terbinafine cream compared to 4 weeks miconazole cream in patients with *tinea pedis*. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(10):1006-1010.
59. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB, Horwitz SN, Landow RK, Nesbitt LT Jr, et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of *tinea cruris* and *tinea corporis*. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(1):52-56.
60. Sanchez-Carazo JL, Fuente C, Oliver V, Umberto P. A comparative study of terbinafine. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 1994;85(5):388-394.
61. Schopf R, Hettler O, Bräutigam M, Weidinger G, Kaben U, Maysner P, et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1% topical solution in the treatment of interdigital *tinea pedis*: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial. *Mycoses*. 1999;42(5-6):415-20.
62. Smith EB, Wiss K, Hanifin JM, Jordon RE, Rapini RP, Lasser AE, et al. Comparison of once and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of *tinea pedis*. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(6):1116-1117.
63. Wahid Z, Butt J, Nishtar R. Multicentre double-blind study of efficacy and safety of terbinafine 1% cream compared with bifonazole 1% cream in patients with *tinea pedis* moccasin type. *J Dermatolog Treat*. 1997;8(4):225-227.
64. Crawford F, Harris R, Williams HC. Are placebo-controlled trials of creams for athlete's foot still justified? *Br J Dermatol*. 2008;159(4):773-9.