

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL



**ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO
TÓPICO DE CETOCONAZOL 2% COM PERÓXIDO DE BENZOÍLA 5 %
ISOLADAMENTE E CADA UM DESTES ISOLADAMENTE COM A COMBINAÇÃO
DE AMBOS NO TRATAMENTO DA TINHA VERSICOLOR.**

RECIFE-PE

2018

TÁRCIO DOS SANTOS PEREIRA

TINHA VERSICOLOR: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO E DE TRATAMENTO ATRAVÉS DO ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO TÓPICO DE CETOCONAZOL 2% COM PERÓXIDO DE BENZOÍLA 5 % E CADA UM DESTES ISOLADAMENTE COM A COMBINAÇÃO DE AMBOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

RECIFE

Ficha catalográfica

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

P436e Pereira, Tércio dos Santos.
Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso de cetoconazol 2% com peróxido de benzoíla 5% isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos / Tércio dos Santos Pereira. – Recife: o autor, 2018.
127 f.; il.; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em medicina tropical.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Tinha versicolor. 2. Fatores de risco. 3. Tratamento. 4. Recidiva. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar (orientador). II. Título.

616.97 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 - 083)



2018 UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

TÁRCIO DOS SANTOS PEREIRA

ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO DE CETOCONAZOL 2% COM PERÓXIDO DE BENZOÍLA 5% ISOLADAMENTE E CADA UM DESTES ISOLADAMENTE COM A COMBINAÇÃO DE AMBOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Aprovado em: 28/02/2018.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^ª. Dr^ª. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Pereira Neves (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^ª. Dr^ª. Zulma Maria de Medeiros (Examinadora Externa)
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ)

Prof^ª. Dr^ª. Flávia Augusta Orange Lins da Fonseca e Silva (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco (UPE)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Amélia Vieira Maciel

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes
Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria do Amparo Andrade
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Rejane Pereira Neves
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira
Vláudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura
Virgínia Maria Barros de Lorena

Ao meu filho Thiago, estímulo permanente para o meu crescimento pessoal.

A minha mulher Luciana, companheira de todos os momentos.

Aos meus pais Tarcísio e Ilzamar, que sempre me mostraram o melhor caminho.

Aos meus avós Clécio e Stela, que foram exemplos de avós participativos.

Ao meu tio Itamar Belo dos Santos, que me guiou nos caminhos da dermatologia.

Aos meus pacientes, pela confiança em mim depositada e para quem tento todo dia ser um médico melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao senhor, por ter me dado uma ótima vida, uma família especial, amigos presentes, professores dedicados e por sempre me amparar nas situações de dificuldade, me guiando pelo melhor caminho.

À Luciana, minha mulher, por ser uma companheira sempre atuante, por ter me incentivado sempre a buscar o desenvolvimento acadêmico e pela compreensão nas ausências necessárias para conclusão deste projeto.

Ao meu filho Thiago, por entender que quando os pais estão estudando e trabalhando é para serem melhores no que fazem e para tentarem ser um bom exemplo para ele.

Aos meus pais Tarcísio e Ilzamar, por serem modelo de dedicação e perseverança na busca dos seus objetivos e por sempre fomentarem o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu tio Itamar Belo dos Santos, por ser meu mentor na dermatologia.

Ao meu primo Itamar Santos, pela troca de conhecimentos e por incentivar a não permanência em zonas de conforto.

À minha tia Ildimar e meus primos Luciana e Bruno, por sempre estarem dispostos à ajudar.

A todos os meus familiares, que constituíram o primeiro grupo social a que pertenci e que permitiram meu preparo para a vida.

Aos meus amigos Seráfico Junior e Fernando Henrique, por sempre se fazerem presentes nos momentos difíceis e felizes.

Ao professor Ricardo Ximenes, por acreditar em mim, por toda dedicação ao ensino e por de maneira quase inexplicável sempre conseguir tempo para orientar todos os alunos.

A todos os professores que me ensinaram desde o maternal ao doutorado, pois com a naturalidade e esforço de cada dia, contribuíram para o aprendizado de todos os alunos e por constituírem categoria profissional sem a qual nenhuma outra existiria.

Aos meus colegas da escola de arte cirandinha, do colégio de São Bento, da turma morte e vida nossa gente Severina, da turma Maximiano Campos, do mestrado e do doutorado pela troca de experiências que nos levou ao desenvolvimento.

Ao funcionário da pós-graduação em medicina tropical Walter, por ser sempre solícito e por nos ajudar em muito mais que sua função.

As prefeituras de Olinda e Recife, não só por permitirem a realização do trabalho, mas por ajudarem no meu aprimoramento profissional.

Aos chefes e colegas do Centro de saúde São Benedito e do Centro de saúde Clementino Fraga, pelo apoio diário.

Ao CEDER (Centro de Estudos Dermatológicos do Recife) pela minha formação e pelo estímulo ao crescimento profissional.

Aos departamentos de Patologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) por me proporcionarem a realização do mestrado e do doutorado.

Aos pacientes que participaram do projeto, pois sem eles este seria inviável.

A todos que por minha falha de memória deixei de citar nesta página e são merecedores do meu agradecimento.

“Uma vez eliminado o impossível, o que restar, não importa a quão improvável, deve ser a verdade”.

Arthur Conan Doyle

RESUMO

Várias opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da tinha versicolor (TV), porém as recidivas constituem um problema, ocorrendo em 30 % dos casos após 3 meses, mesmo com tratamento adequado e cura. São possíveis causas para recidiva: o não afastamento dos fatores de risco e a presença da *Malassezia* dentro dos folículos pilosebáceos. Sobre os fatores de risco, poucos estudos analíticos foram encontrados na literatura pesquisada. Quanto ao tratamento da TV, a ideia do estudo foi associar o ceratolítico peróxido de benzoíla (PB) com o antimicótico cetoconazol (CET), pois, em teoria um deveria potencializar a ação do outro. Desta forma o ensaio clínico, comparou PB e CET isoladamente entre si e cada um deles com a combinação de ambos de forma randomizada e duplamente mascarada. População do estudo: pacientes com 18 anos ou mais atendidos no ambulatório de dermatologia de duas unidades de saúde pública. Foram elegíveis os pacientes com suspeita clínica de TV e pesquisa direta positiva pela técnica de Jarbas Porto. Para cada caso de TV foram selecionados dois controles com doença não relacionada a *Malassezia*. Foram excluídos os pacientes com suspeita clínica de TV e pesquisa direta negativa e os que referiram diabetes, gestação e imunossupressão. Os pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para o estudo caso-controle sobre fatores de risco, casos e controles responderam questionário padronizado e foram estudadas variáveis demográficas, clínicas e hábitos de vida. Para o ensaio clínico, os pacientes com TV foram estratificados de acordo com a regra dos nove de Wallace conforme a extensão das lesões em doença leve, moderada e extensa e foram incluídos em um dos grupos de tratamento de forma randomizada e duplamente mascarada: PB, CET ou ambos combinados (TC). A estratificação e a randomização em blocos permitiram que ao término do estudo houvesse distribuição equitativa de pacientes com formas leve, moderada e grave entre os 3 tipos de tratamento. Foram avaliados os desfechos: taxa de cura clínica, tempo de remissão da doença e número de pacientes com recidiva. Os efeitos colaterais das drogas utilizadas em cada grupo foram descritos. Os dados dos estudos foram analisados pelo programa STATA versão 12. Para o caso controle foi calculado o “odds ratio” (OR) e para o ensaio clínico foi calculado o risco relativo (RR) e qui-quadrado. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os 3 tipos de tratamento quanto a remissão da doença, eficácia de cura e diminuição do número de pacientes com recidivas em três meses. A amostra para comparação CET e PB não foi obtida, por isso estes resultados não foram apresentados. Ser do sexo masculino resultou uma chance 2,28 vezes maior de ter TV e ter antecedentes de TV resultou numa chance 3,89 vezes maior de ter TV. O PB demonstrou ser seguro e ter eficácia semelhante à TC e ao CET. Sexo masculino e ter antecedentes pessoais foram associados à TV.

Palavras-Chave-Tinha versicolor. Fatores de risco. Tratamento. Recidiva

ABSTRACT

Several therapeutic options are available for the treatment of Tinea Versicolor (TV), but relapses are a problem, occurring in 30% of cases after 3 months, even with adequate treatment and cure. Possible causes for relapse are: the absence of risk factors and the presence of *Malassezia* in the pilosebaceous follicles. About the risk factors, few analytical studies were found in the researched literature. Regarding the treatment of TV, the idea of the study was to associate the keratolytic benzoyl peroxide (PB) with the antifungal ketoconazole (CET). In theory, one should potentiate the action of the other. In this way, the clinical trial compared PB and CET in isolation from each other and each with a combination of both (CT) in a randomized and double masked manner. Study population: patients 18 years of age or older attended at the dermatology outpatient clinic of two public health units. Patients with clinical suspicion of TV and direct positive research using the Jarbas Porto technique were eligible. For each TV case, two controls were selected with a disease not related to *Malassezia*. Patients with clinical suspicion of TV and negative direct search and those who reported diabetes, gestation and immunosuppression were excluded. Patients who agreed to participate signed the informed consent form. For the case-control study of the risk factors, cases and controls answered a standardized questionnaire and studied demographic, clinical and lifestyle variables. For the clinical trial, TV patients were stratified according to the Wallace rule of nine according to extent of lesions in mild, moderate and extensive disease and were included in one of the treatment groups in a randomized and double masked form: BP, CET or both combined (CT). Stratification and block randomization allowed for the equitable distribution of patients with mild, moderate, and severe forms at the end of the study among the 3 types of treatment. The outcomes were evaluated: clinical cure rate, disease remission time, and number of patients with recurrence. The side effects of the drugs used in each group were described. The data of the studies were analyzed by the STATA program version 12. For the control case, the odds ratio (OR) was calculated and the clinical risk was calculated the relative risk (RR) and chi-square. No statistically significant difference was observed between the 3 types of treatment, such as disease remission, cure efficacy and decrease in the number of patients with relapses in three months. The sample for comparison CET and PB was not obtained, therefore these results were not presented. Being male resulted in a 2.28 times greater chance of having TV and having a TV background resulted in a 3.89 times greater chance of having TV. PB demonstrated to be safe and to have efficacy similar to CT and CET. Being male and having a personal history of TV are risk factors for illness.

Keywords- Pitiriasis versicolor. Risk factors, Treatment, Relapse.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fluxograma da pesquisa.....	25
FIGURA 2: Fluxograma do estudo.....	51
FIGURA 3: Foto pesquisa direta positiva (técnica de Jarbas Porto).....	94
FIGURA 4: Regra dos nove de Wallace para queimados.....	95
FIGURA 5: Mascaramento das lesões.....	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Comparação das características demográficas, clínicas e hábitos de vida (potenciais fatores de confusão) dos pacientes com tinha versicolor tratados com Cetoconazol (CET), Peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC).....52

TABELA 2: Comparação das características das lesões de tinha versicolor nos pacientes tratados com cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB), e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC)53

TABELA 3: Associação dos tratamentos cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC) com a ocorrência de cura (por ausência de manchas ou pesquisa direta negativa), em 8, 15 e 30 dias de tratamento avaliados por protocolo.....54

TABELA 4: Associação dos tratamentos cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC) com a ocorrência de cura (por ausência de manchas ou pesquisa direta negativa), avaliados por intenção de tratamento.....54

TABELA 5: Frequência dos efeitos colaterais nos pacientes tratados com cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla(PB) e cetoconazol +peróxido de benzoíla (TC) no local de uso da medicação com 8, 15 e 30 dias.....55

TABELA 1: Análise univariada da associação entre fatores de risco biológicos, ambientais e hábitos de vida com tinha versicolor.....65

TABELA 2: Análise univariada da associação entre história pessoal e familiar com tinha versicolor.....66

TABELA 3: Análise multivariada dos fatores de risco associados a tinha versicolor.....66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CET	Cetoconazol
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico de células T Humanas
MS	Ministério da Saúde (do Brasil)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Peróxido de benzoíla
TC	Terapêutica combinada Cetoconazol + Peróxido de benzoíla
TV	Tinha versicolor
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	<i>Malassezia</i>	17
2.2	Epidemiologia da tinha versicolor.....	19
2.3	Quadro clínico da tinha versicolor.....	19
2.4	Achados histopatológicos da tinha versicolor.....	19
2.5	Possíveis efeitos colaterais da terapêutica via oral.....	19
2.6	Peróxido de benzoíla.....	20
2.7	Cetoconazol a 2 % creme.....	21
2.8	Fatores de risco para tinha versicolor.....	22
2.9	Consequências da tinha versicolor para o paciente e importância do presente estudo.....	23
3	DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo geral.....	23
4	FLUXOGRAMA DA PESQUISA	25
5	MATERIAIS E MÉTODOS	26
5.1	Desenho do estudo.....	26
5.2	População alvo e local do estudo.....	26
5.3	Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra.....	26
5.4	Definição de termos.....	28
5.5	Critérios de inclusão.....	28
5.6	Critérios de exclusão.....	28
5.7	Operacionalização e categorização das variáveis.....	29
5.8	Métodos de coleta e processamento de dados.....	30
5.9	Padronização das técnicas.....	32
5.10	Limitações metodológicas do estudo.....	34
5.11	Considerações éticas.....	35
5.12	Análises estatísticas dos resultados.....	36
6	RESULTADOS	37
6.1	Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso de cetoconazol 2 %	

	com peróxido de benzofila 5% isoladamente e cada um destes com a combinação de ambos no tratamento da tinha versicolor.....	38
6.2	Caso controle avaliando fatores de risco para tinha versicolor em maiores de 18 anos atendidos em duas unidades de saúde da região metropolitana do Recife.....	56
7	CONCLUSÕES DO ESTUDO.....	67
8	RECOMENDAÇÕES DO ESTUDO.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICES.....	77
	Caso controle avaliando fatores de risco para tinha versicolor em maiores de 18 anos atendidos em duas unidades de saúde da região metropolitana do Recife: revista Journal of Dermatological Science.....	78
	ANEXOS.....	94
	Foto de Pesquisa direta positiva (Técnica de Jarbas Porto).....	94
	Regra dos nove de Wallace para queimados.....	95
	Mascaramento das medicações.....	96
	Instruções para autores: Journal of Dermatological Science (artigo 2).....	97
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	109
	Publicação no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC).....	124
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	116
	Termo de responsabilidade das medicações.....	120
	Questionário da pesquisa.....	121

1. INTRODUÇÃO

Várias opções terapêuticas são citadas com sucesso no tratamento da tinha versicolor (TV), mas, a recidiva constitui um problema (FAWAD; AMER; KHALID, 2008). Os índices de recidiva três meses pós-tratamento, para o uso do cetoconazol (CET) via oral (VO), variam de 10 % (KAUR et al, 1991) a 13% (NAGPAL; JAI; AGGARWAL, 2004). Para o uso do CET tópico 2%, encontramos 13,53% (CHOPRA, 2000) a 30% (NAGPAL; JAI; AGGARWAL, 2004).

A TV uma infecção superficial, deveria ser tratada com agentes tópicos (OLIVEIRA et al, 2002). O tratamento VO parece mais prático e eficaz, porém, traz consigo o risco da interação medicamentosa. Topicamente usam-se ceratolíticos ou antifúngicos. Descreveu-se o sucesso do uso de enxofre precipitado e ácido salicílico, sulfeto de selênio a 2,5%, piritionato de zinco a 1% e a 1,7%, compostos sulfo-salicilados, peróxido de benzoíla a 5% e 10%, propilenoglicol a 50% e hipossulfito de sódio em concentrações de 20 a 40% (TROPE; ASSIS; MARQUES, 1992). A combinação ceratolítico e antifúngico, em tese, facilitaria acesso aos folículos pilosos, local onde a permanência dos agentes etiológicos da TV seria responsável, em alguns casos, pelas recidivas (GADELHA et al 1975; FRAMIL et al, 2011). Portanto, esta combinação poderia aumentar a efetividade do tratamento tópico, diminuir o número de dias para remissão da doença e reduzir a proporção de recidivas.

Estudos duplo cegos, randomizados têm sido realizados para tratamento de TV. Savin e cols. em 1986 estudando 101 pacientes comparando Cetoconazol (CET) 2% creme 1x ao dia por quatro semanas com placebo, observaram cura clínica e micológica no grupo do CET de 84% e no grupo do placebo de 10%. Balwada e cols. em 1996, usaram em um grupo de 20 pacientes CET 2% creme 1 x ao dia por duas semanas e no outro grupo de 20 pacientes clotrimazol 1% creme e observaram cura clínica e micológica no grupo do CET de 90% (18/20) e no grupo do clotrimazol de 85% (17/20).

Em estudo aberto em 40 pacientes com TV comparando CET oral 200 mg/dia com CET 2% creme 1 x ao dia por 2 semanas, observou-se efetividade de cura semelhante: 90% (18/20) no grupo do CET VO e 80% (16/20) no grupo do CET 2% creme. Quanto à recidiva três meses pós-tratamento, esta foi observada em 10% do grupo que fez o CET VO (2/20) e em 30% do grupo que fez o CET 2% (6/20) (NAGPAL; JAI; AGGARWAL, 2004).

Apesar da elevada taxa de cura o cetozolazol faz parte do arsenal de antimicrobianos orais e seria interessante se possível reservá-lo para as infecções mais graves diminuindo o risco de surgimento resistência.

O peróxido de benzoíla (PB) diminui a produção de gordura (VIVES; VALCAYO, 2002), reduzindo os ácidos graxos livres em 40% em poucos dias (MONTEIRO, 2013). Segundo Melski e cols, a aplicação de PB 10% 2 x dia por duas semanas reduz os ácidos graxos livres em 50% (MELSKI, 1980), o que compromete a nutrição do fungo. Sendo um queratolítico. O PB tem sido usado com sucesso de forma isolada e combinada com antibióticos tópicos no tratamento da acne e da hipomelanose macular progressiva, afecções dermatológicas relacionadas ao *P. acnes*, bactéria que também se aloja no folículo piloso (LOOKINGBILL et al, 1997; SANTOS et al, 2010; ÖZGEN; GUBÜZ, 2013) e é citado no tratamento da dermatite seborreica, enfermidade vinculada ao fungo do gênero *Malassezia*, sebo e ácidos graxos (JONHSON; NUNLEY, 2000; SAMPAIO, 2011). O PB também é citado no tratamento da tinha versicolor (VIVES; VALCAYO, 2002; GOLDSTEIN, 2013; BOLOGNIA, 2015), porém na literatura pesquisada não foram observados estudos randomizados duplo-cegos sobre este uso. Prestia em 1983 acompanhou nove pacientes com TV utilizando PB (7 a 5% e 2 a 10%) duas aplicações ao dia por quatro semanas e obteve cura clínica em 100% dos pacientes. Porém não fez exame micológico, não teve grupo de comparação e as perdas não foram consideradas como falhas, o que resultaria numa efetividade de 64,28%. O PB em geral é seguro e eficaz, mesmo após vários anos de uso. São citados como seus efeitos colaterais dermatites de contato irritativa ou alérgica e como inconvenientes a descoloração das roupas e dos cabelos (MONTEIRO, 2013).

O presente estudo se propôs a comparar: o tratamento tópico da TV realizado com CET, com PB e com a combinação de ambos e a frequência dos potenciais fatores de risco em casos de tinha versicolor com controles atendidos no mesmo ambulatório.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Malassezia*:

A tinha versicolor teve sua natureza leveduriforme determinada por Malassez em 1874 por sua vez o gênero *Malassezia* foi criado por Baillon em 1889 e *M. furfur* passou a ser a denominação do agente etiológico da TV. Esta levedura antropofílica lipodependente pode apresentar-se sob a forma oval ou cilíndrica (CRESPO; DELGADO, 2006; INGHAN;

CUNNINGHAM, 1993; GUILLOT, 1996; ASPÍROZ; MORENO; RUBIO, 1997). A *M. furfur* quando é participante da flora normal ao lado de outros micro-organismos, é chamada de *Pityrosporum ovale* ou *Pityrosporum orbiculare*, que são formas saprofíticas leveduriformes. Na forma parasitária com hifas e esporos, constitui a *M. furfur* infecção (SAMPAIO; RIVITTI, 2008; INGRAM ; CUNNINGHAM, 1993; GUILLOT et al, 1996).

Ao longo dos anos outras espécies do gênero *Malassezia* foram identificadas: como *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta* e *M. slooffiae*. Atualmente a *M. furfur* deixou de ser considerada o principal agente da TV, sendo observada a predominância em humanos da *M. globosa* e *M. sympodialis* (SANTANA; AZEVEDO; CAMPOS FILHO, 2013). Dentre as espécies observadas até o momento, todas são lipofílicas, sendo a *M. pachidermatis* a única não lipodependente (MARASCHIN et al, 2008; SANTANA; AZEVEDO; CAMPOS FILHO, 2013). Apesar da importância da descoberta das outras espécies do gênero *Malassezia*, no que concerne a TV não foi estabelecida correlação entre forma clínica, episódios de recidiva e espécies (CRESPO; DELGADO FLORENCIO, 2006; FRAMIL, 2011).

Os agentes etiológicos da TV, tanto na sua forma patógena como na oportunista, residem dentro do estrato córneo e dos folículos pilosos, onde são nutridos por ácidos graxos livres, triglicerídeos do sebo e epiderme queratinizada (OLIVEIRA; MAZOCCO; STEINER, 2002). A localização folicular da *Malassezia* seria, em alguns casos, responsável pelas recidivas da tinha versicolor. (GADELHA, 1975; FRAMIL, 2011) Estas recidivas ocorrem em 60% dos casos após um ano e em 80% dos casos após dois anos de tratamento (ZAITZ et al, 2011; FRAMIL et al, 2011; FAERGMAN, 1994; MARASHIN et al, 2008; MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010), podendo surgir na ausência de qualquer fator predisponente (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

A *Malassezia* é membro da biota normal da pele (MIDGLEY et al, 1993; FRAMIL et al, 2010), principalmente do folículo piloso (FRAMIL et al, 2010), passando a determinar manifestações clínicas sob determinadas condições que permitem a filamentação da levedura (MIDGLEY et al, 1993). A TV pode evoluir por surtos com melhoras e pioras, tornando-se recidivante ou crônica (GUÉHO et al, 1998), necessitando muitas vezes de tratamentos múltiplos ou profilaxia (FAERGMAN, 1992). Framil e colaboradores em 2011, acompanhando 102 pacientes após tratamento adequado para TV por 12 meses, obtiveram três tipos de evolução clínica: 1) TV sem nenhum episódio de recidiva (32,35%); 2) TV recidivante com um a quatro episódios de recidiva (52,94%) devido a fatores de predisposição relacionados e 3) TV crônica com mais de quatro episódios de recidiva (14,70%) sem nenhuma relação com fatores predisponentes. Vários fatores são responsáveis pelo rompimento do equilíbrio entre a

Malassezia e o hospedeiro, como: idade, sexo, raça, predisposição genética, hiperidratação e hiperoleosidade da pele, má nutrição, avitaminose, gravidez, diabetes, doença de Cushing, corticoterapia prolongada, terapia parenteral, contraceptivos orais e imunodeficiências (GUÉHO, 1998). Furtado cita entre os fatores predisponentes, os relacionados a saúde precária, infecções crônicas, sudorese excessiva, estados fisiológicos (como gravidez), uso de anticoncepcionais e terapia com esteroide (FURTADO, 1997)

2.2 Epidemiologia da tinha versicolor:

A TV é doença de distribuição universal, mais prevalente em climas tropicais e subtropicais (SAMPAIO; RIVITI, 2008; ZAITZ et al, 2000; BRASIL 2002). Nos trópicos a incidência é de 40% (OLIVEIRA et al, 2002) e pode ser encontradas em até 50% dos pacientes que procuram um dermatologista (MAYSER; PREUSS, 2012). Acomete ambos os sexos em todas as raças e em qualquer idade, porém predomina em adultos jovens pós-púberes e é menos frequente em crianças e idosos, provavelmente devido às alterações fisiológicas dos lípidos na pele por ocasião da puberdade (SAMPAIO; RIVITI, 2008; ZAITZ et al, 2000; BRASIL 2002).

2.3 Quadro clínico da tinha versicolor:

A TV apresenta-se clinicamente sob a forma de manchas bem delimitadas hipocrômicas, hipercrômicas ou eritematosas, resultando desta variação a denominação versicolor. As mencionadas manchas surgem em quantidade variável e podem permanecer isoladas bem individualizadas ou coalescerem. Favorecem o diagnóstico clínico o estiramento da lesão determinando descamação (sinal de Zileri) e a descamação obtida ao passar-se a unha sobre a lesão (sinal da unha ou sinal de Besnier) (SAMPAIO; RIVITTI, 2008; MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010).

2.4 Achados histopatológicos da tinha versicolor:

A biópsia da pele é raramente necessária para confirmar o diagnóstico, podendo ser útil em alguns casos. A coloração pela hematoxilina-eosina revela a presença de células globosas, células com formato de garrafa de boliche e pseudo-hifas curtas na camada córnea; além de leve hiperqueratose e acantose na epiderme, infiltrado linfocítico perivascular, e plasmócitos e histiócitos na derme (OLIVEIRA ; MAZOCCO; STEINER, 2002).

2.5 Possíveis efeitos colaterais da terapêutica via oral:

As medicações orais podem representar um maior risco de toxicidade e de interação medicamentosa. Draco e cols em 2017, mencionaram a importância da história farmacológica

para realização do tratamento sistêmico em virtude da possibilidade de interação entre algumas drogas (DRAGO et al ,2017).

O itraconazol, o fluconazol e o cetoconazol quando combinados com a sinvastatina ou pravastatina aumentam o risco de rabdomiólise. Quando combinados com warfarina aumentam o risco de sangramento. Quando combinados com Diltiazem aumentam seus efeitos tóxicos podendo ocasionar fadiga, edema e alteração do ritmo cardíaco. (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, 2011). O cetoconazol oral tem risco de 1/500.000 de hepatotoxicidade na dose de 100mg dia por 10 dias consecutivos. A terbinafina oral é ineficaz no tratamento da TV (OLIVEIRA et al, 2012). Girois e colaboradores em 2006 em metanálise considerando 54 estudos envolvendo 9.228 pacientes com micoses profundas, observaram como efeito colateral do itraconazol a hepatotoxicidade em 31,5% dos pacientes (GIROIS et al 2006). O mesmo itraconazol em situações que necessitem do seu uso na dose de 200mg dia por mais de 7 dias, pode causar cefaleia, náusea e dor abdominal em 7 % dos casos (OLIVEIRA et al, 2002). O itraconazol é contraindicado em pacientes com cardiopatia esquerda (BOLOGNIA, 2015).

2.6 Peróxido de Benzoíla:

O PB é um antiacneico que apresenta ações secativa, esfoliante, antibacteriana, descamativa (SAMPAIO; RIVITTI, 2011) e anti-inflamatória (BRENNER et al, 2006). O PB diminui a produção de gordura (VIVES, VALCAYO, 2002), reduzindo os ácidos graxos livres em 40% em poucos dias de uso (MONTEIRO, 2013). Segundo Melski e cols a aplicação de PB 10% 2 x dia por duas semanas reduz os ácidos graxos livres em 50% (MELSKI, 1980), o que compromete a nutrição do fungo. Por sua ação queratolítica, torna os folículos mais permeáveis, permitindo melhor acesso de outras medicações tópicas, a exemplo do que acontece na acne.

O PB é citado como antifúngico tópico (BOLOGNIA, 2015) e como sendo uma opção no tratamento da tinha versicolor (ROSEN, 1997; KLIGMAN; LEYDEN; STEWART, 1977; ROSEN, 1989; VIVES; VALCAYO, 2002; GOLDSTEIN; GOLDSTEIN, 2002; BOLOGNIA, 2015). Prestia em 1983 estudou catorze pacientes, conseguindo o acompanhamento de nove destes utilizando PB (7 a 5% e 2 a 10%) duas aplicações ao dia e observou após quatro semanas de uso cura clínica em 100% dos pacientes. Porém com o uso da luz de Wood, um deles ainda apresentava sinal de atividade micótica e foi submetido ao retratamento com sucesso (PRESTIA, 1983). O PB em geral é seguro. São citados como seus efeitos colaterais dermatites de contato irritativa ou alérgica; e como inconvenientes, a descoloração das roupas e dos cabelos (MONTEIRO, 2013). No tratamento da acne, coprescrever PB, reduz a

possibilidade de resistência bacteriana e rapidamente reduz o número de cepas sensíveis e resistentes de *P. acnes* no local de aplicação (MONTEIRO, 2013).

2.7 Cetoconazol a 2% creme.

O cetoconazol mostrou-se altamente ativo *in vitro* contra uma ampla variedade de fungos (CUCÉ, 1987). Trata-se um derivado imidazólico, o qual foi o primeiro antifúngico de amplo espectro usado no tratamento de micoses superficiais e profundas. Atua através da inibição da enzima lanosterol 14 alfa dimetilase, interrompendo a biossíntese do ergosterol e limitando a função celular e o crescimento do fungo (GUPTA et al, 2015). Quando aplicado topicamente, mostrou-se eficaz no tratamento das micoses superficiais em animais por um período de 14 dias de tratamento a uma concentração mínima de 1%. Estudos posteriores em humanos mostraram a alta eficácia do uso do creme a 2 % em micoses superficiais (CUCÉ, 1987).

Na dermatite seborreica, enfermidade relacionada a elementos que também são comuns a TV, como fungo do gênero *Malassezia*, sebo e ácidos graxos, o CET gel tem sido usado com sucesso com a aplicação 1 x dia por 28 dias (SWINER et al, 2007).

O uso do cetoconazol a 2% creme, constitui em um tratamento típico para TV (SHIT et al, 2012). Santos e cols em 1988 em um estudo aberto multicêntrico, trataram 22 pacientes portadores de TV com cetoconazol 2% creme e obtiveram em avaliação após quatro semanas de tratamento 100% de cura constatada clinicamente e através de exame micológico. Quanto aos efeitos colaterais, apenas um paciente apresentou dermatite de contato, de moderada intensidade que cedeu com a suspensão do tratamento (SANTOS et al, 1988). Lange e cols em 1998 utilizando cetoconazol a 2% na apresentação xampu, obteve a efetividade de 73% para aplicação 3 x dia e 69% para uma aplicação ao dia por 31 dias (LANGE, 1998). Camargo e cols em estudo randomizado comparativo obtiveram cura clínica e micológica em cerca de 80% dos pacientes utilizando CET 2% creme 2 x dia combinado com CET 2% xampu 3 x por semana por 40 dias consecutivos. No grupo que usou óleo essencial de *cymbopogon citratus* nas mesmas condições, obtiveram cura clínica e micológica de cerca de 60% (CAMARGO et al, 2013).

Chopra em estudo aberto randomizado comparando CET 2% creme com terbinafina 1% creme 1 x dia por duas semanas, obteve efetividade de cura clínica e micológica de 88% no grupo que fez uso de CET 2% e de 96% no grupo que fez uso de terbinafina (CHOPRA, JAIN, 2000). Em estudo aberto com 30 voluntários usando CET gel 2% 1 x dia por 5 minutos com

higienização posterior, observou-se 92% de cura clínica e micológica (FAWAD; ARMER; KHALID, 2008).

2.8 Fatores de risco para tinha versicolor.

Fatores como diabetes, uso de imunossupressores, clima tropical, imunodeficiências, sexo, idade, uso de anticoncepcional oral (ACO), excesso de hidratação e predisposição genética são normalmente citados como possíveis fatores de risco para TV (HEIDRICH et al, 2015; KALLINI; RIAZ; KHACHEMOUNE, 2014; GHOSH SK et. al., 2014). Umidade e temperatura elevada também são citadas como gatilho para que a *Malassezia* assuma sua forma patogênica (ADITYA; KELLY, 2015). Oliveira menciona que o fungo parece ser oportunista, mas que os fatores que aumentam a susceptibilidade ainda não estariam completamente definidos (OLIVEIRA; MAZOCCO; STEINER, 2002). De fato, muitas destas citações são originárias de estudos observacionais de série de casos e estudos de prevalência sem componente analítico, fundamentadas na frequência em que se fazem presentes nos casos. Desta forma faz-se necessário a realização de estudos com componente analítico para verificar se os fatores citados realmente estão associados à TV.

Estudos evidenciam uma frequência de história familiar da doença em pacientes com TV variando de 21 a 38,3% (RAO, 2002; HE et al, 2008; HAFEZ; EL-SHAMY, 1985) Em um estudo genético foi estimado que 22,2 % dos pacientes tinham história de parentes de primeiro grau acometidos (HAFEZ; EL-SHAMY, 1985). Em um estudo com componente analítico foi observado que 48,13% dos pacientes tinham parentes de primeiro grau acometidos, 40,11% tinham parentes de segundo grau acometidos e 27,2% tinham parentes de terceiro grau acometidos; parecendo que o quanto mais próximo o parentesco, maior a predisposição para TV (HE et al, 2008).

Gosh e cols. avaliando 110 pacientes com TV observaram que: 2,73 % apresentavam diabetes, uso de corticosteroides ou outros imunossupressores; 48,18% apresentavam história de recorrência e aproximadamente 25% apresentavam história familiar de TV. Por outro lado, apesar de carecer de componente analítico, os autores relatam a não observação de associação entre roupas apertadas, uso de sabonete, xampu, óleo, roupas sintéticas, cosméticos e talco em pó com TV (GOSH et al, 2014).

Dentre os pacientes acometidos com TV, observa-se uma variação quanto à predominância do sexo biológico. Alguns estudos demonstraram mais casos do sexo masculino (GOSH et al, 2014; RAO, 2002; FRAMIL; MELHEM; SZESZS; ZAITZ, 2011; MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010), enquanto outros observaram mais casos do sexo feminino (PETRY

et al, 2011; SANTANA; AZEVEDO; CAMPOS FILHO, 2013). Destes estudos, o único com componente analítico pareou casos e controles por sexo, não permitindo assim a sua análise. Desta forma, fica claro que a associação entre sexo biológico e TV carece de melhor elucidação.

Ingordo et. al. em um estudo de prevalência examinou 1024 marinheiros e encontrou 22 (2,1%) casos de TV. Os dados foram analisados como um estudo caso-controle comparando os indivíduos com e sem TV. Ingordo observou a chance de 8,7 vezes maior de ter TV entre aqueles que tinham história pessoal prévia (INGORDO, 2003)

2.9 Consequências da tinha versicolor para o paciente e importância do presente estudo.

A tinha versicolor (TV) não compromete a vida ou a função, porém pode determinar grande estigma social (MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010). Do ponto de vista estético, limita a liberdade dos pacientes, principalmente nas atividades ao ar livre (FILGUEIRA, 1987). Em áreas tropicais a TV apresenta prevalência de 40% ou mais (OLIVEIRA et al, 2002; MAHENDRA; SONALI, 2009) e pode ser encontrada em até 50% dos pacientes que procuram um dermatologista (MAYSER; PREUSS, 2012).

O presente estudo poderá estabelecer um novo tratamento com risco mínimo de efeitos colaterais e possivelmente com maior efetividade. Também objetiva estabelecer um maior conhecimento a respeito do uso do PB em TV, permitindo assim a sua posologia de forma mais precisa como opção terapêutica. Outro possível benefício do presente estudo é a identificação dos fatores de risco para tinha versicolor, o que permitiria adoção de medidas para diminuir a ocorrência e a recidiva da enfermidade pesquisada.

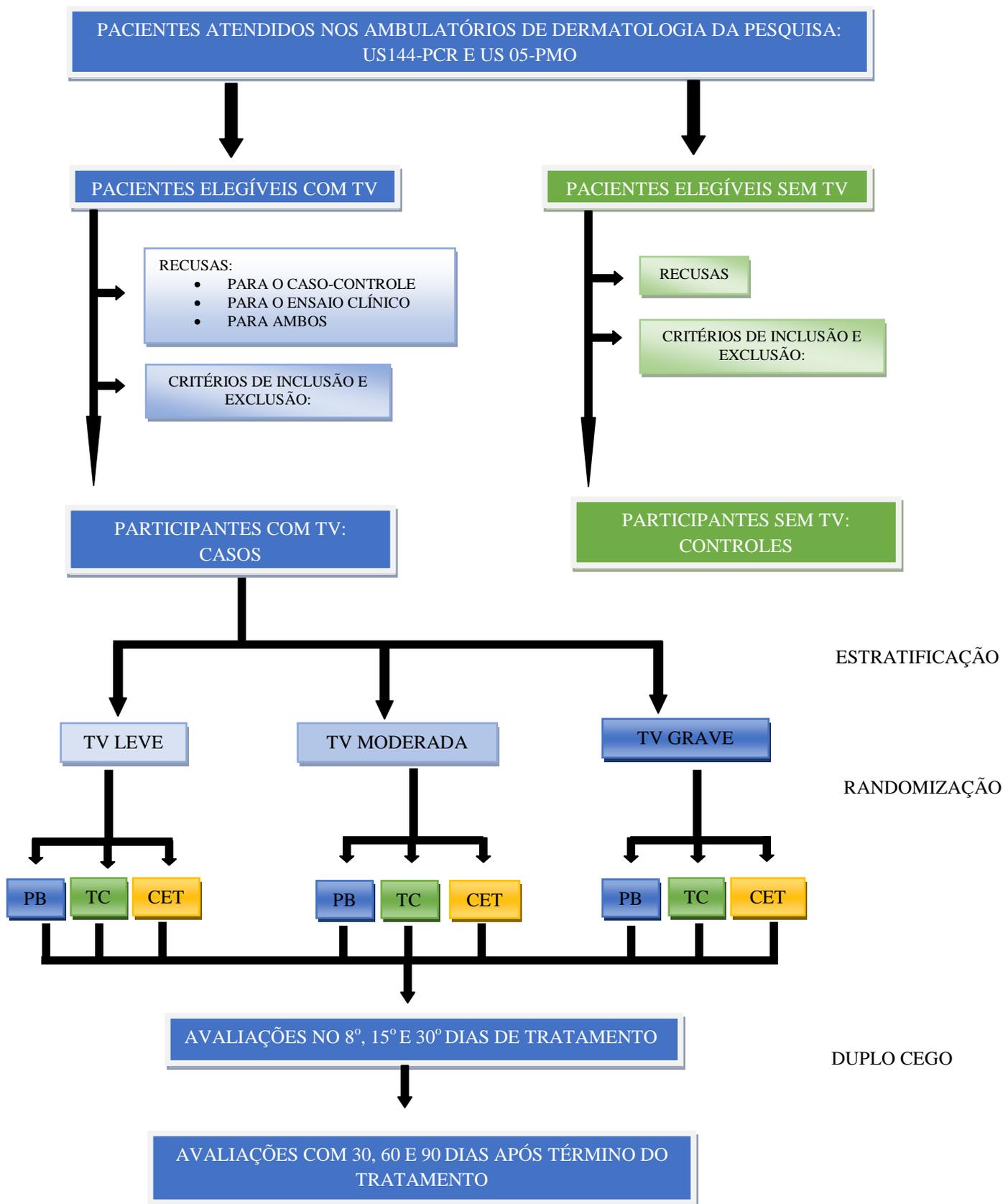
3. DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Comparar o tratamento tópico peróxido do benzoíla a 5 % creme, cetozonazol a 2% creme e peróxido de benzoíla a 5% + cetozonazol a 2% creme em pacientes com tinha versicolor quanto à: taxa de cura, número de dias para remissão durante o tratamento e proporção de recidivas em três meses após o tratamento, em pacientes atendidos em dois Centros de Saúde em Olinda e Recife no período de 2016 a 2017.

Avaliar se antecedentes pessoais e familiares de tinea versicolor, hábitos de vida, fatores biológicos e ambientais constituem fatores de risco para tinea versicolor em pacientes atendidos em dois Centros de Saúde em Olinda e Recife no período de 2016 a 2017

4. FLUXOGRAMA DA PESQUISA:



5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo:

O presente projeto albergou dois estudos: um ensaio clínico duplo cego randomizado e um caso-controle.

O ensaio clínico duplo cego randomizado possui arquitetura que se enquadra na fase III, pois presta-se a avaliar se o cetoconazol a 2% combinado com PB a 5% creme são capazes de promover um aumento da frequência da cura clínica e ou micológica, uma remissão mais rápida quanto ao número de dias para cura clínica e ou micológica e uma redução no número de pacientes com recidiva em três meses nos participantes com tinha versicolor, quando comparados ao tratamento com cetoconazol creme a 2% e com PB a 5% creme usados isoladamente. Desta forma, preocupa-se em demonstrar a taxa de cura e descrever os efeitos colaterais observados na pesquisa.

Quanto à análise dos fatores de risco, o desenho é de um caso controle, pois foi comparado cada fator de risco estudado em pacientes portadores de tinha versicolor com pacientes portadores de outras enfermidades dermatológicas diversas da tinha versicolor e não relacionadas a *Malassezia* atendidos nas mesmas unidades de saúde.

5.2 População alvo e local do estudo:

Pacientes adultos com diagnóstico de tinha versicolor realizado pelo pesquisador, atendidos no ambulatório de dermatologia do Centro de Saúde Clementino Fraga, Unidade de saúde 144 da Prefeitura da Cidade do Recife (US 144-PCR) e no Centro de Saúde São Benedito, Unidade de saúde 05 da Prefeitura Municipal de Olinda (US 05-PMO).

Para o grupo controle foram utilizados pacientes atendidos nas mesmas unidades de saúde e nos mesmos ambulatórios, porém portadores de outras enfermidades dermatológicas diversas da tinha versicolor e não relacionadas a *Malassezia*.

5.3 Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra:

A captação dos pacientes do Centro de Saúde São Benedito e Centro de Saúde Clementino Fraga foi consecutiva, aleatória, não probabilística, por demanda espontânea ou encaminhamento por profissionais de outros serviços de saúde da região.

Para o ensaio clínico:

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o EPINFO 6, Eptable sample size two proportions, calculando-se a comparação entre os grupos 2 a 2, considerando-se o poder do estudo de 80% e o alfa de 5%.

Para o cálculo quanto à cura clínica e micológica, foram utilizados os dados de literatura. Como o percentual de cura encontrado no caso do cetozonazol 2% creme variou de 80 a 90 %, foi utilizado para o cálculo da amostra o percentual de 90% (o maior valor encontrado em ensaio clínico duplo-cego randomizado: o estudo de BALWADA ; JAIN e DAYAL de 1996). Para o percentual de cura da terapêutica combinada cetozonazol + PB foi estimado o percentual de cura de 100%, uma vez que não foram encontrados estudos na literatura pesquisada com essa combinação. Para o percentual de cura do PB isoladamente, foi utilizado o dado de literatura do estudo de PRESTIA de 1983, considerando-se as perdas como falhas, portanto 64,28%. Para a comparação CET 2% (90%) creme com terapêutica combinada (TC) (100%), foi estimado n=186, 93 em cada grupo. Para comparação TC (100%) com PB a 5% creme (64,28%), foi estimado n=46, 23 em cada grupo. Para a comparação CET 2% (90%) com PB a 5% (64,28%), foi estimado n=98, 49 em cada grupo.

Para o cálculo da redução do número de pacientes com recidiva em três meses, foram utilizados dados de literatura de medicação tópica e estimada uma redução de 30 % para 5 %, obtendo-se um n= 86: 43 em cada grupo.

Para realização do estudo foi utilizado o maior tamanho de amostra obtido: 186 pacientes, sendo 93 em cada grupo. Porém, para adequação da distribuição em 27 grupos de 12, foi adotado a amostra de 324 pacientes, sendo 108 em cada grupo.

Para o caso-controle:

Para o cálculo amostral foi utilizado o programa EPI Info 7 "STATCALC " considerando o erro alfa de 5 %, o poder do estudo de 80 % e estimando uma OR de 2. O cálculo amostral foi realizado para as variáveis: asma, rinite alérgica e uso de ACO. As demais variáveis não foram submetidas a cálculo amostral por não ter sido encontrado na literatura pesquisada informação sobre a frequência de expostos na população. Considerando a variável asma foi utilizado o trabalho de Menezes (2013), que encontrou uma frequência de 12 % de asmáticos na população brasileira com 18 anos ou mais, resultando em 194 casos e 388 controles. Para o cálculo da rinite alérgica foi utilizado o trabalho de Ibiapina et. al de 2008, que menciona uma frequência desta doença em 29,6 %, dos adolescentes brasileiros, resultando em 114 casos e 228 controles. Para o cálculo do uso de ACO utilizou-se a tese de Silva Correia

(2012), a qual observou que 33,8% das mulheres entre 18 e 49 anos de idade usavam ACO, resultando numa amostra de 110 casos e 220 controles.

5.4 Definição de termos:

- Caso de tinha versicolor (para ingresso na pesquisa): paciente que apresentar ao exame físico realizado pelo pesquisador mancha(s) hipocrômica(s), eritematosa(s) ou hiperocrômica(s), arredondada(s) ou ovalar(e)s bem delimitada(s) e pesquisa direta micológica positiva.

Para o ensaio clínico:

- Tratamento adequado do paciente durante a pesquisa:
 - Grupo A: uso tópico de PB creme a 5% nas lesões 1 vez ao dia por 30 dias consecutivos.
 - Grupo B: uso tópico de cetoconazol creme a 2% combinado com PB a 5% nas lesões 1 vez ao dia por 30 dias consecutivos.
 - Grupo C: uso tópico de cetoconazol creme a 2% nas lesões 1 vez ao dia por 30 dias consecutivos.

Para o caso-controle

- Controle: paciente sem quadro clínico compatível com tinha versicolor, portador de outra enfermidade dermatológica diversa da tinha versicolor e não relacionada a *Malassezia*.

5.5 Critérios de inclusão:

- Pacientes com 18 anos ou mais que apresentaram ao exame físico realizado pelo pesquisador, mancha(s) hipocrômica(s), eritematosa(s) ou hiperocrômica(s), arredondada(s) ou ovalar(e)s bem delimitada(s) e pesquisa direta micológica positiva para o grupo dos casos.

Para o caso-controle:

- Pacientes com 18 anos ou mais atendidos nos mesmos ambulatórios onde foram atendidos os casos, com enfermidade diversa da tinha versicolor e não relacionada a *Malassezia*, para o grupo dos controles.

5.6 Critérios de exclusão:

Para o ensaio clínico

- Pacientes que comprovaram ou referiram infecção pelo HIV, imunodeficiências, uso de imunossuppressores, diabetes, gestação, uso de antimicótico no período inferior a 30 dias do ingresso no estudo e história de alergia aos medicamentos utilizados no estudo.

Para o caso controle

- Pacientes que comprovaram ou referiram infecção pelo HIV, imunodeficiências, uso de imunossuppressores, diabetes, gestação, uso de antimicótico no período inferior a 30 dias do ingresso no estudo. Para o grupo dos controles foram excluídos pacientes com outras micoses e enfermidades dermatológicas relacionadas a *Malassezia*.

5.7 Operacionalização e categorização das variáveis:

Variáveis independentes do ensaio clínico:

- Grupo 1 de intervenção: Pacientes com TV tratados com cetoconazol 2% creme + PB a 5% conforme definição de termos.
- Grupo 2 de intervenção: Paciente com TV tratado com cetoconazol 2% creme conforme definição de termos.
- Grupo 3 de intervenção: Paciente com TV tratado com PB a 5% creme conforme definição de termos.

Variáveis dependentes do ensaio clínico:

- Cura: definida como ausência da mancha ou pesquisa direta micológica negativa. Foi avaliada com 8, 15 e 30 dias e classificada como muito precoce quando ocorreu aos 8 dias, precoce quando ocorreu aos 15 dias e habitual quando ocorreu aos 30 dias.
- Recidiva: definida como ressurgimento de mancha no local de onde tinha desaparecido, ou pesquisa micológica direta positiva em mancha que anteriormente apresentava pesquisa direta negativa. Foi avaliada mensalmente após o término do tratamento por 3 meses.
- Efeitos colaterais: definidos pelo exame físico realizado pelo pesquisador como eritema, vesiculação e bolha no(s) local(is) de uso da medicação. Definido também pelos sintomas referidos pelo paciente como prurido e queimor inquiridos nas revisões de 8, 15 e 30 dias após início do tratamento.

Variáveis potenciais fatores de confusão do ensaio clínico:

- Sexo: definido pelo sexo biológico da paciente como feminino ou masculino.
- Idade: anos completos de vida.
- História prévia pessoal de TV: história anterior de TV referida pelo paciente.

- História familiar de TV: história de TV em parentes consanguíneos referida pelo paciente.
- Uso de anticoncepcional oral: referido pela paciente quando do ingresso no estudo.
- Uso de anticoncepcional injetável: referido pela paciente quando do ingresso no estudo.
- Residir em local quente: informação referida pelo paciente.
- Trabalhar em local quente: informação referida pelo paciente.
- Trabalhar exposto ao sol: trabalhar em local aberto, descoberto, referido pelo paciente.
- Antecedentes pessoais de asma: episódio(s) de asma referidos pelo paciente em qualquer momento da sua vida.
- Antecedentes pessoais de rinite alérgica: episódio(s) de rinite (espirros, coriza quando em ambiente empoeirado ou com odores ativos) referidos pelo paciente em qualquer momento da sua vida.

Variáveis independentes do caso controle:

Sexo, idade, história previa pessoal de TV, história familiar de TV, uso de anticoncepcional oral, uso de anticoncepcional injetável, residir em local quente, trabalhar em local quente, trabalhar exposto ao sol, antecedentes pessoais de asma e antecedentes pessoais de rinite alérgica.

Variáveis dependentes do caso controle:

- Grupo dos casos: Pacientes atendidos pelo pesquisador no ambulatório de dermatologia de dois serviços de saúde municipais de Recife e Olinda, com exame físico compatível com TV e pesquisa micológica direta positiva.
- Grupo controle: Pacientes atendidos pelo pesquisador no mesmo ambulatório onde foram atendidos os casos, com exame físico compatível com enfermidade dermatológica diversa da tinha versicolor e não relacionada com a *Malassezia* e demais micoses.

5.8 Métodos de coleta e processamento de dados:

Os pacientes foram atendidos pelo pesquisador nos ambulatórios de dermatologia da prefeitura municipal de Olinda e da prefeitura da cidade do Recife, no período de 07 de outubro 2015 até 31 de outubro de 2017. Os que apresentaram ao exame físico quadro compatível com TV foram abordados, receberam explicação sobre o projeto e foram convidados a participar da pesquisa. Os que concordaram em participar foram submetidos à pesquisa micológica direta pela técnica de Jarbas Porto (anexo 11.1). Os que tiveram pesquisa direta positiva, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e responderam questionário padronizado. Deste

momento em diante formaram-se 3 grupos de casos: os que aceitaram participar do ensaio clínico, os que aceitaram participar do ensaio clínico e do caso-controle e os que aceitaram participar só do caso-controle. Os controles foram obtidos nos mesmos ambulatórios onde os casos foram atendidos, em número de dois para cada caso.

Ensaio clínico:

Os pacientes com diagnóstico confirmado pela pesquisa micológica positiva, que concordaram em participar do ensaio clínico, foram estratificados de acordo com a extensão corpórea do comprometimento por lesões de TV em: leve, moderada e extensa, utilizando-se a regra dos nove de Wallace para queimados (anexo 11.2). O objetivo da estratificação foi manter uma distribuição equilibrada quanto extensão corporal comprometida pela TV nos 3 grupos do estudo para não comprometer a comparabilidade entre estes.

A randomização foi realizada em blocos, tendo como objetivo garantir a distribuição igualitária dos participantes por extensão da doença entre os tipos de tratamento. Os três tipos de tratamento foram mascarados em letras A, B e C. Foram 27 blocos de 12 pacientes: 4 para o tratamento A, 4 para o B e 4 para o C, distribuídos aleatoriamente. Os blocos 1, 2 e 3 foram destinadas respectivamente para os estratos leve, moderado e extenso. Quando um bloco era completamente utilizado, um novo era disponibilizado para aquele estrato que completou 12 pacientes, seguindo a ordem de 4 a 27. Assim sendo cada paciente recebeu a medicação a ser usada conforme estratificação, ordem de ingresso no estrato e sorteio.

As medicações foram acondicionadas em embalagem e veículo idênticos (anexo 11.3). Cada paciente recebeu a medicação com a letra correspondente ao tratamento a ser realizado e foi orientado a aplicar uma fina camada sobre as lesões por 30 noites consecutivas. Os pacientes foram reavaliados com 8, 15 e 30 dias após início do tratamento, quanto à presença ou ausência de manchas, pesquisa direta e efeitos colaterais do tratamento. Foi considerado critério de cura a ausência de manchas ou pesquisa direta negativa. Foram considerados efeitos colaterais eritema, vesícula e bolhas observadas pelo examinador ao exame físico e prurido e queimor referidos pelo paciente.

Após o término do tratamento, quem não obteve cura foi considerado como falha do tratamento. Quem obteve cura foi acompanhado mensalmente por 3 meses para avaliar a ocorrência recidivas. Foi considerada recidiva o ressurgimento de manchas nos locais onde tinham desaparecido com pesquisa direta positiva ou pesquisa direta positiva em manchas que ao término do tratamento apresentavam pesquisa direta negativa.

Os dados do estudo foram digitados e analisados no programa Stata versão 12. Foram consideradas potenciais fatores de confusão sexo, idade, história previa pessoal de TV, história

familiar de TV, uso de anticoncepcional oral, uso de anticoncepcional injetável, residir em local quente, trabalhar em local quente, trabalhar exposto ao sol, antecedentes pessoais de asma e antecedentes pessoais de rinite alérgica. A análise dos resultados foi realizada por protocolo por ser modelo usado na maioria dos estudos observados na literatura pesquisada e por intenção de tratamento, considerando-se as perdas como falhas por mais se aproximar da realidade da prática clínica.

Os dados coletados foram analisados em nível de estatística descritiva comparando os 3 grupos da pesquisa quanto a frequência de cura ; presença de remissão com 8,15 e 30 dias de tratamento e número de pacientes com recidiva em 3 meses após o término do tratamento; com intervalo de confiança de 95%.

Estudo caso-controle:

Para cada caso foram selecionados os dois pacientes seguintes atendidos no mesmo ambulatório com enfermidade dermatológica diversa de TV e não relacionada a *Malassezia*. Os selecionados de ambos os grupos que aceitaram participar do estudo, após assinatura do TCLE, responderam ao mesmo questionário aplicado pelo pesquisador. Os dados dos questionários foram digitados e analisados pelo programa STATA versão 12. Calculou-se o "Odds ratio" (OR) com o respectivo intervalo de confiança e o valor de p da associação entre cada um dos potenciais fatores de risco e o desfecho (TV). As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de $p < 0,20$ na associação com o desfecho, foram introduzidas no modelo multivariado. Permaneceram no modelo multivariado de regressão logística múltipla aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$.

5.9 Padronização das técnicas:

- Pesquisa micológica direta: técnica de Jarbas Porto: o pesquisador aplicava fita adesiva em todas as lesões suspeitas de TV (máximo de cinco lesões). Nos pacientes com mais de cinco lesões suspeitas, o examinador escolhia as cinco com maior suspeita clínica de atividade: descamação e sinal de zileri positivo. A técnica de Jarbas Porto consiste em aplicar uma fita adesiva no local das lesões e observar ao microscópio a presença da imagem "almôndegas e espaguete" (leveduras agrupadas em cachos de uvas e pseudofilamentos) exame positivo (anexo 11.1) e a ausência do mesmo exame negativo.
- Sinal de zileri positivo: fragmentação e descamação visíveis a olho nu no local das lesões após estiramento da pele.

Para o ensaio clínico

- Estratificação dos pacientes por extensão da TV: os pacientes foram estratificados pelo pesquisador conforme a extensão do comprometimento da pele em TV leve, moderada e extensa. Para tanto foi utilizada a regra dos nove de Wallace, que avalia a extensão corpórea de acometimento por queimadura (anexo 11.2). Foi considerado de acordo com a extensão corporal afetada: TV leve (menos de 10%), moderada (entre 10 e 20%) e extensa (acima de 20%) da superfície corpórea afetada por TV.
- Randomização em blocos: realizada por sorteio em computador para garantir uma distribuição igualitária dos pacientes com TV leve, moderada e extensa entre os três grupos de tratamento. Os três tipos de tratamento PB, TC e CET foram mascarados em letras A, B e C (segredo desconhecido pelo pesquisador e aberto apenas na análise dos resultados). Foram 27 blocos de 12 pacientes: 4 para o tratamento A, 4 para o B e 4 para o C, distribuídos aleatoriamente por sorteio. Após estratificação, os pacientes foram ingressando nos blocos por ordem de entrada na pesquisa. Os blocos 1, 2 e 3 foram destinadas respectivamente para os estratos leve, moderado e extenso. Dessa forma, o paciente leve número 3 recebia o tratamento sorteado para o leve número 3 dentro do bloco 1 e o paciente extenso 11 recebia o tratamento sorteado para o extenso 11 dentro do bloco 3. Quando um bloco era completamente utilizado, um novo era disponibilizado para aquele estrato que completou 12 pacientes, seguindo a ordem de 4 a 27. Assim sendo cada paciente recebeu a medicação a ser usada conforme estratificação, ordem de ingresso no estrato e sorteio.
- Mascaramento do tratamento: as medicações foram acondicionadas em embalagem e veículo idênticos e o portador do segredo etiquetou as medicações, não sabendo nem o pesquisador nem o paciente qual o tratamento que foi usado (anexo 11.3). Cada paciente recebeu a medicação com a letra correspondente ao tratamento a ser realizado e foi orientado a aplicar uma fina camada sobre as lesões por 30 noites consecutivas. O segredo só foi aberto ao fim do estudo, uma vez que não houve problema de caráter ético que determinasse sua abertura prévia.
- Acompanhamento durante e após o tratamento: os pacientes após a consulta de ingresso na pesquisa, já recebiam o tratamento e tinham agendada a próxima consulta com 8 dias pós tratamento. A cada reavaliação era agendada com o paciente a próxima. Se o paciente não comparecesse a consulta agendada, era realizado contato telefônico para retorno.

5.10. Limitações metodológicas do estudo:

O número de pacientes elegíveis foi inferior ao esperado em países tropicais diante da prevalência mencionada na literatura de 40 a 50%.

Para minimizar as recusas, todos os participantes foram conscientizados da importância de sua participação na pesquisa com linguagem clara e simples

Para minimizar as perdas, foi utilizado o sistema de após o término de cada consulta já deixar a seguinte marcada e enviar mensagem de texto no dia anterior à consulta como lembrete. Para os faltosos, ao término do atendimento do dia agendado, era realizado contato telefônico para fornecer nova data de consulta.

As medicações foram produzidas em embalagens e veículos idênticos para preservar o duplo mascaramento. Era intenção do projeto que fossem produzidas apenas na Farmácia escola Carlos Drummond de Andrade da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Ocorre que esta fechou cerca de 3 meses após início do estudo e ao reabrir cerca de 3 meses após, informou não ter condições de voltar a produzir as medicações do estudo, em virtude do grande volume destas. Por isso foi substituída por uma farmácia de manipulação privada que foi utilizada até o fim do estudo.

Para reduzir o viés de informação o questionário foi elaborado de forma direta e com linguagem simplória.

Os erros da digitação dos resultados foram evitados com a realização de dupla entrada dos dados digitados no EPI-INFO.

O viés de confundimento ocorre quando uma variável está associada ao fator de exposição (evidência da doença) e ao efeito (ausência ou presença da doença confirmada por padrão ouro), dificultando a associação entre ambos. Este tipo de viés pode ser corrigido através da análise, permitindo o ajuste da variável de confundimento.

O viés de classificação entre casos e controles foi minimizado através do exame clínico e pesquisa direta.

O viés do observador decorrente do fato do pesquisador realizar a aplicação do questionário tanto dos casos quanto dos controles. Este foi minimizado pela realização da aplicação de forma padronizada.

Quando um pesquisador avalia o efeito de uma droga, o mesmo pode superestimar os resultados por ocasião da mensuração. O paciente também, ao saber que está usando uma droga nova também pode superestimar os resultados. No presente estudo não houve identificação das medicações tópicas nem para o examinador nem para o paciente (foi realizado o duplo mascaramento). O segredo somente foi quebrado após a análise dos resultados.

O estudo não identificou as espécies de *Malassezia*, porém dentre as espécies encontradas até hoje todas foram lipofílicas e apenas a *Malassezia pachidermatis* não é lipodependente, sendo esta encontrada com maior frequência em animais. Sendo todas lipofílicas, a redução dos ácidos graxos provocada pelo ceratolítico atuou sobre todas as espécies isoladas. Os estudos encontrados na literatura pesquisada não observaram relação entre a espécie de *Malassezia* com a forma clínica da tinha versicolor e nem com o número de recidivas. Assim sendo, é esperado que a não classificação das espécies não tenha interferido no resultado do estudo.

Para avaliação da eficácia da intervenção foi utilizada a análise por intenção de tratamento, considerando as perdas como falhas, com intuito de não superestimar os resultados.

5.11. Considerações éticas:

O presente estudo está inserido no projeto "Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso tópico de cetoconazol 2% creme com peróxido de benzoíla a 5 % isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos no tratamento da pitiríase versicolor". O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) pelo parecer número 905.044, CAAE 35864914.8.0000.5208. Teve emenda aprovada através do parecer 1.770.033 e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos REBEC sob o número de registro RBR-3jtxjs antes de iniciar a coleta. Foram cumpridas as normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos. O projeto foi desenvolvido com financiamento próprio.

Todos os pacientes envolvidos na pesquisa foram informados de forma simples e clara sobre o projeto e sobre a participação voluntária. Foram informados sobre os horários de disponibilidade do pesquisador nos ambulatórios, independente de marcação, e receberam tratamento e acompanhamento dermatológico necessário.

Os pacientes que participaram apenas do estudo-caso controle receberam tratamento padrão conforme rotina dos serviços envolvidos.

Os pacientes que participaram do ensaio clínico foram informados sobre os possíveis efeitos colaterais das medicações e sobre o acompanhamento com 8, 15 e 30 dias de uso de medicação. Quando não compareceram nestas datas, foi feito contato telefônico disponibilizando nova data para consulta. Os que não ficaram curados após 30 dias de uso das medicações da pesquisa, receberam sem ônus tratamento padrão para tinha versicolor, exceto

os que não compareceram, não atenderam as ligações telefônicas ou que atenderam comprometeram-se em retornar e não o fizeram.

O sigilo da identidade dos pacientes foi preservado. Os pacientes não foram submetidos a riscos nem danos importantes, uma vez que o tratamento foi feito de forma tópica com medicações que já são usadas há vários anos, inclusive de forma concomitante nos pacientes que apresentam acne e tinha versicolor ao mesmo tempo.

Os participantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, assegurando-os o cumprimento das normas da Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde.

Os principais riscos de participação no estudo quanto ao uso das medicações foram relatados aos pacientes e consistiram em dermatite de contato por irritante primário e alérgica, caracterizadas, por eritema, prurido e descamação; o inconveniente do peróxido de benzoíla de poder manchar as roupas e o constrangimento na resposta as perguntas do questionário. Para minimizá-los foi perguntado previamente sobre alergias medicamentosas, orientado para uso de roupas usadas após aplicação dos medicamentos e convidado o paciente a participar do questionário com perguntas claras, deixando-os à vontade quanto à participação e resposta do mesmo.

Os pacientes também foram orientados quanto aos possíveis benefícios do estudo, sendo o principal a possibilidade de descoberta de uma combinação medicamentosa que aumente efetividade de tratamento e prolongue o período entre as repetições do quadro clínico. Como outro possível benefício do estudo mencionado foi a avaliação dos fatores de risco para tinha versicolor, que se confirmados e passíveis de afastamento permitiriam a utilização de medidas para evitá-los e prevenir a ocorrência e recorrência da TV.

A confecção das medicações inicialmente foi da competência da Farmácia escola do hospital das clínicas da UFPE, para que não houvesse nenhum interesse comercial diretamente envolvido com o estudo e nenhuma dúvida quanto à qualidade das medicações. Ocorre que a Farmácia escola ficou fechada cerca de 3 meses e não retomou as atividades em condições de confeccionar as medicações do estudo. Sendo assim, foi realizada produção das mesmas em uma farmácia de manipulação privada. Para que não houvesse nenhum interesse comercial envolvido, o pesquisador custeou todas as medicações produzidas.

5.12 Análises estatísticas dos resultados:

Os dados dos questionários foram digitados e analisados através do programa STATA versão 12.

Ensaio clínico:

Foi aplicado o teste do qui-quadrado para avaliar os potenciais fatores de confusão e verificar se estes interferiram na comparabilidade entre os grupos. Os tratamentos PB e CET e PB e TC foram comparados quanto à taxa de cura com 8, 15 e 30 dias de tratamento e número de pacientes com recidivas. A medida de associação estimada foi o risco relativo e o teste aplicado foi o qui-quadrado. A frequência dos efeitos colaterais foi descrita.

Caso-controle:

Os potenciais fatores de risco foram avaliados. Calculou-se o "Odds ratio" (OR) para verificar a associação entre TV e os fatores de risco e análise univariada de todas as variáveis do estudo. As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de $p < 0,20$ na associação com o desfecho, foram introduzidas no modelo multivariado. Permaneceram no modelo multivariado de regressão logística múltipla aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS.

6.1 Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso de cetoconazol 2 % com peróxido de benzoíla 5% isoladamente e cada um destes com a combinação de ambos no tratamento da tinha versicolor.

RESUMO

Existem vários tratamentos para tinha versicolor (TV), porém as recidivas constituem um problema, ocorrendo em 30 % dos casos após 3 meses da cura. A presença da *Malassezia* nos folículos pilosebáceos é possível causa de recidiva. Associar o ceratolítico peróxido de benzoíla (PB) com o antimicótico cetoconazol (CET) facilitaria o acesso das medicações aos folículos pilosos potencializando ação destes no tratamento da TV. Comparou-se PB e CET entre si e com ambos combinados de forma randomizada e duplamente mascarada. **Metodologia**-Foram elegíveis: pacientes com 18 anos ou mais atendidos no ambulatório de dermatologia de duas unidades de saúde pública com suspeita clínica de TV e pesquisa direta positiva pela técnica de Porto. Foram excluídos os pacientes com pesquisa direta negativa e os que referiram diabetes, gestação e imunossupressão. Os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Estes foram estratificados de acordo com a regra dos nove de Wallace conforme a extensão das lesões em doença leve, moderada e extensa e foram incluídos em um dos grupos de tratamento de forma randomizada e duplamente mascarada: PB, CET ou ambos combinados (TC). A estratificação e a randomização em blocos permitiram distribuição equitativa de pacientes com formas leve, moderada e grave entre os 3 tipos de tratamento. Foram avaliados os desfechos: taxa de cura clínica, tempo de remissão da doença e proporção de recidivas. Os efeitos colaterais das drogas utilizadas em cada grupo foram descritos. Os dados dos estudos foram analisados pelo programa STATA versão 12, foi calculado o risco relativo (RR) e qui-quadrado. **Resultados**- Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os 3 tipos de tratamento quanto a taxa de cura, remissão da doença e proporção de recidivas em três meses. A amostra para comparação CET e PB não foi obtida, por isso estes resultados não foram apresentados. **Conclusão**- O PB demonstrou poucos efeitos colaterais e taxa de cura semelhante à TC e ao CET.

ABSTRACT

There are several treatments for had versicolor (TV), but relapses are a problem, occurring in 30% of cases after 3 months of cure. The presence of *Malassezia* in the pilosebaceous follicles is a possible cause of relapse. Associating the keratolytic benzoyl peroxide (PB) with the antimycotic ketoconazole (CET) would facilitate the access of the medications to the hair follicles enhancing their action in the treatment of VT. PB and CET were compared with each other and with both of them combined in a randomized and double masked manner. **Methodology-** Patients aged 18 years and over attended the dermatology outpatient clinic of two public health units with clinical suspicion of VT and direct positive research using the Porto technique were eligible. Patients with direct negative research and those who reported diabetes, gestation and immunosuppression were excluded. Those who agreed to participate signed the informed consent form (TCLE). These were stratified according to the Wallace rule of nine according to extent of lesions in mild, moderate and extensive disease and were included in one of the treatment groups in a randomized and double masked form: PB, CET or both combined (TC). Stratification and randomization in blocks allowed the equitable distribution of patients with mild, moderate and severe forms among the 3 types of treatment. The outcomes were evaluated: clinical cure rate, disease remission time, and relapse rate. The side effects of the drugs used in each group were described. Data from the studies were analyzed by the STATA version 12 program, relative risk (RR) and chi-square was calculated. **Results:** There was no statistically significant difference between the 3 types of treatment, such as cure rate, disease remission and relapse rate in three months. The sample for comparison CET and PB was not obtained, therefore these results were not presented. **Conclusion-** PB showed few side effects and a cure rate similar to CT and CET.

1. Introdução.

Vários tratamentos exitosos para tinha versicolor (TV) são citados, mas a recidiva constitui um problema¹ [1]. Esta ocorre três meses pós-tratamento em 10 %² [2] a 13%³ [3] para quem usou cetoconazol (CET) via oral (VO) e em 13,53%⁴ [4] a 30%³ [3] para quem usou CET tópico 2%.

Em tratamento tópico normalmente usam-se ceratolíticos ou antifúngicos. A combinação ceratolítico e antifúngico, em tese, facilitaria o acesso aos folículos pilosos, local

onde a presença da *Malassezia* seria responsável, em alguns casos, pelas recidivas^{5,6}[5,6]. Esta combinação poderia aumentar a efetividade do tratamento tópico, diminuir o número de dias para remissão da doença e reduzir o número de pacientes com recidivas.

Estudos duplo cegos, randomizados para tratamento de TV evidenciaram a eficácia do cetoconazol tópico. Savin et al. compararam Cetoconazol (CET) 2% creme 1x ao dia por quatro semanas com placebo e observaram cura clínica e micológica no grupo do CET de 84% (40/48)⁷[7]. Balwada et al. compararam CET 2% e clotrimazol 1% creme uma vez ao dia por duas semanas e observaram uma frequência semelhante de cura clínica e micológica no grupo do CET de 90% (18/20)⁸[8].

Em estudo aberto com 40 pacientes de TV comparando CET VO 200 mg/dia com CET 2% creme 1 x ao dia por 2 semanas, observou-se efetividade de cura semelhante 18/20 (90%) no grupo do CET VO e 16/20 (80 %) no grupo do CET 2% creme. Quanto à recidiva, três meses pós-tratamento, obteve-se 2/20 (10%) no grupo que fez uso do CET VO e 6/20 (30%) no grupo do CET 2% creme³[3].

O peróxido de benzoíla (PB) diminui a produção de gordura⁹[9] reduzindo os ácidos graxos livres em 40% em poucos dias de uso¹⁰[10]. Segundo Melski et al, a aplicação de PB 10% 2 x dia por duas semanas reduz os ácidos graxos livres em 50%¹¹ [11], o que compromete a nutrição do fungo. Sendo um queratolítico, o PB permite um melhor acesso de outras medicações tópicas ao folículo piloso, como acontece na acne. O PB tem sido usado com sucesso de forma isolada e combinada com antibióticos tópicos no tratamento da acne e da hipomelanose macular progressiva, afecções dermatológicas relacionadas ao *P. acnes*, bactéria que se aloja no folículo piloso^{12,13,14} [12,13,14].

O PB é citado no tratamento da dermatite seborreica, enfermidade que tem vinculada a sua patogênese o fungo do gênero *Malassezia*, o sebo e os ácidos graxos^{15,16} [15,16], elementos comuns a TV. O PB também é citado no tratamento da tinha versicolor^{9,17,18} [9,17,18], porém na literatura pesquisada não foram encontrados estudos avaliando os resultados deste uso com 8, 15 e 30 dias e nem estudos randomizados duplo-cegos. Prestia em 1983 acompanhou nove pacientes utilizando PB (7 a 5% e 2 a 10%) uma aplicação noturna por quatro semanas para TV e obteve cura clínica em 100% dos pacientes. Porém não fez exame micológico, não teve grupo de comparação e as perdas não foram consideradas como falhas, o que resultaria numa taxa de cura de 64,28 %¹⁹ [19].

O tratamento VO traz consigo o maior risco de efeitos colaterais e de interação medicamentosa. A TV, uma micose superficial, deveria ser tratada com agentes tópicos²⁰ [20]. O tratamento tópico tem menos efeitos colaterais. Santos et al.²¹[21], Cucé. et al.²² [22] e

Bawalda et al.⁸ [8] em seus estudos sobre cetoconazol tópico não observaram efeitos colaterais. Liu j et. al mencionam a dermatite de contato alérgica a cetoconazol tópico como sendo rara²³ [23]. O PB em geral é seguro e eficaz, mesmo após vários anos de uso. São citados como seus efeitos colaterais dermatites de contato irritativa ou alérgica e como inconvenientes a descoloração das roupas e dos cabelos¹⁰ [10].

Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos comparando a efetividade do PB (ceratolítico) com CET a 2% tópico (antifúngico) isoladamente entre si, nem comparando PB com a combinação cetoconazol 2% + peróxido de benzoíla 5 % (TC).

O presente estudo se propôs a comparar a efetividade do tratamento tópico PB com CET isoladamente entre si e o PB com a combinação destes (TC) em pacientes com tinea versicolor, quanto à: frequência de cura, número de dias para remissão durante o tratamento e a proporção de recidivas em três meses. Também teve por finalidade descrever os efeitos colaterais mais comuns nos dois grupos de tratamento.

2. Métodos.

Trata-se de um ensaio clínico duplo cego randomizado fase III, com o objetivo de comparar a frequência da cura, o tempo de remissão da doença e a proporção de pacientes com TV que apresentaram recidivas em três meses, após serem tratados de forma tópica com: PB a 5 % creme, PB a 5 % + CET a 2% creme (TC) e CET a 2% creme, aplicados sobre as lesões por 30 noites consecutivas. Sendo considerado como critério de cura o desaparecimento das manchas ou pesquisa direta negativa nas manchas persistentes. A remissão foi avaliada com 8, 15 e 30 dias. Foi considerada recidiva o ressurgimento de manchas no local onde desapareceram ou o surgimento de pesquisa direta positiva em manchas persistentes onde a pesquisa direta era anteriormente negativa. Os efeitos colaterais verificados nos três grupos de tratamento foram descritos, sendo considerados como tais: eritema, vesículas e bolhas observadas ao exame físico e prurido e queimor referidos pelo paciente.

A população do estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais com diagnóstico de TV atendidos nos ambulatórios de dermatologia do Centro de Saúde Clementino Fraga (cidade de Recife) e do Centro de Saúde São Benedito (cidade de Olinda), localizados no nordeste do Brasil. A coleta se deu de 07 de outubro 2015 até 31 de outubro de 2017. Os elegíveis que aceitaram participar do estudo realizaram a pesquisa direta pela técnica de Jarbas Porto, que consiste na aplicação de uma fita gomada sobre a lesão e sua aplicação sobre uma lâmina para

visualização no microscópio óptico. A presença da imagem da *Malassezia* em cachos de uva (imagem "almondégas e espaguete") caracterizou o exame positivo. Foram incluídos no estudo os pacientes com exame físico compatível com TV (manchas hipocrômicas, hiperocrômicas ou eritematosas bem delimitadas) e com pesquisa direta positiva. Foram excluídos os que referiram infecção pelo HIV, imunodeficiências, uso de imunossupressores, diabetes, gestação, uso de antimicótico no período inferior a 30 dias do ingresso no estudo e história de alergia aos medicamentos utilizados no estudo.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o EpiTable Sample Size Two Proportions (EPINFO 6), comparando-se os grupos 2 a 2 e considerando-se um poder de 80% e um erro alfa de 5%. Foi definido o tamanho da amostra com base nos desfechos cura e proporção de recidivas. Para o cálculo da amostra da taxa de cura do CET 2% creme foi utilizado o percentual de cura de 90%, o maior encontrado em ensaio clínico na literatura pesquisada⁸[8]. Para o cálculo da amostra da taxa de cura do PB 5% creme foi utilizado o percentual de cura de 64,28% do estudo de Prestia, considerando as perdas como falhas¹⁹ [19]. Para o uso da terapêutica combinada (TC) cetozonazol + PB foi hipotetizado um percentual de cura de 100%, uma vez que não foram encontrados estudos na literatura sobre o uso da TC em TV. Para a comparação TC (100%) com PB (64,28%), foi estimada uma amostra de 46 pacientes, 23 em cada grupo. Para a comparação CET (90%) com PB (64,28%), foi estimada uma amostra de 98 pacientes, 49 em cada grupo. Para o cálculo da amostra da redução da proporção de recidivas em três meses foi utilizado o estudo de Nagpal, que encontrou uma proporção de recidivas de 30% com o uso de medicação tópica³ [3]. Foi hipotetizada uma redução para 5 %, estimando-se uma amostra de 86 pacientes, 43 em cada grupo.

A população do estudo foi estratificada de acordo com a extensão corpórea comprometida por lesões de TV em: leve (menos de 10%), moderada (entre 10 e 20%) e extensa (acima de 20%) de comprometimento. Para o cálculo da extensão corpórea comprometida foi utilizada a regra dos nove de Wallace, usada para pacientes queimados. O objetivo da estratificação foi manter uma distribuição equilibrada quanto a extensão corporal comprometida pela TV nos 3 grupos do estudo, para não comprometer a comparabilidade entre estes.

A randomização foi realizada em blocos, tendo objetivo garantir a distribuição igualitária dos participantes por extensão da doença entre os tipos de tratamento. Os três tipos de tratamento PB, TC e CET foram mascarados em letras A, B e C (código aberto apenas na análise dos resultados). Foram 27 blocos de 12 pacientes: 4 para o tratamento A, 4 para o B e 4 para o C. Os blocos 1, 2 e 3 foram destinadas respectivamente para os estratos leve, moderado

e extenso. Quando um bloco era completamente utilizado, um novo era disponibilizado para aquele estrato que completou 12 pacientes, seguindo a ordem de 4 a 27. Assim sendo cada paciente recebeu a medicação a ser usada conforme estratificação, ordem de ingresso no estrato e sorteio.

As medicações foram acondicionadas em embalagens idênticas e no mesmo veículo e o portador do segredo etiquetou as medicações. Cada paciente recebeu a medicação com a letra correspondente ao tratamento a ser realizado e foi orientado a aplicar uma fina camada sobre as lesões por 30 noites consecutivas. Os pacientes foram reavaliados com 8, 15 e 30 dias após início do tratamento quanto à presença ou ausência de manchas, pesquisa direta e efeitos colaterais do tratamento.

Após o término do tratamento foi realizado acompanhamento mensal para avaliar o número de pacientes com recidiva. Os pacientes que não compareceram a alguma avaliação foram computados como perdas para aquela avaliação, podendo, no entanto, participar das avaliações subsequentes.

A análise dos resultados foi realizada por protocolo e por intenção de tratamento, considerando-se as perdas como falhas. Comparou-se a taxa de cura nos três grupos de tratamento utilizando-se o teste do qui-quadrado.

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O presente estudo foi submetido ao comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco e foi aprovado na sua segunda versão através do parecer 905.044 e na terceira versão através do parecer 1.770.033 tendo como número do CAAE 35864914.8.0000.5208 e foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos com o número RBR-3jtxjs.

3. Resultados.

Foram elegíveis para o estudo 204 pacientes, destes 38 se recusaram a participar, sendo o principal motivo o medo dos possíveis efeitos colaterais, descritos no termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos 13 por ausência de confirmação diagnóstica pela pesquisa direta, 7 por referirem diabetes e 5 por estarem em uso de antimicótico. Restaram 141 pacientes, 48 utilizaram PB, 46 TC e 47 CET. A amostra necessária para a comparação entre CET (90%) e TC (100%) não foi atingida; assim sendo o

poder do estudo para esta análise foi de 44%. Desta forma os resultados para esta comparação não serão apresentados.

A distribuição dos potenciais fatores de confusão foi semelhante nos três grupos de tratamento (tabela 1). Também as características das lesões de TV foram semelhantes nos três grupos de tratamento (tabela 2). Analisadas as características demográficas e clínicas dos participantes não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Assim sendo a randomização foi efetiva e os grupos são comparáveis.

A cura com 8 dias foi respectivamente avaliada por protocolo e por intenção de tratamento: para CET (44,4% e 34%) para PB (54,3% e 39,6%) e para TC (37,5% e 26,1%). Da mesma forma com 15 dias para CET (66,7% e 46,8%), para PB (71,4% e 52,1%) e para TC (73,3% e 47,8%). Estas comparações da taxa de cura com 8 e 15 dias foram realizadas sem cálculo amostral, porque a comparação principal do estudo quanto ao desfecho cura foi a realizada ao fim dos 30 dias, para a qual foi calculada o tamanho da amostra. Com 30 dias de tratamento ocorreu cura avaliada por protocolo em 91,7% dos pacientes que usaram CET, 84,2 % dos que usaram PB e 84,4 % dos que usaram TC (Tabela 3). Quando avaliada a cura por intenção de tratamento, ocorreu em 70,2% dos pacientes que usaram CET, 66,7% dos que usaram PB e em 58,7% dos que usaram TC (tabela 4). Não foram observadas diferenças significantes quanto ao desfecho cura entre os tratamentos feitos com CET, PB e TC na análise por protocolo e nem na análise por intenção de tratamento.

Quanto às recidivas, considerando todas as medicações, elas ocorreram em 7 pacientes (14,89 %). Ocorreram em 2 (1 no mês 1 e 1 no mês 2) dos pacientes que utilizaram PB (4,16%) , 3 (1 no mês 1 e 2 no mês 2) dos pacientes que usaram TC (6,52%) e em 2 (2 no mês 2) (11,4%) pacientes que usaram CET (4,25%).

Quatro pacientes foram retirados do estudo, dois por informarem não ter usado a medicação adequadamente e dois por queixa de prurido intenso. Os dois pacientes que não utilizaram a medicação adequadamente foram avaliados após 30 dias de tratamento, foram considerados como falhas e não apresentaram efeitos colaterais. Os dois pacientes que suspenderam a medicação por prurido intenso quando do exame não apresentaram nenhum sinal clínico de dermatite de contato, ou seja, não foi observado nem eritema, nem exudação nem vesiculação; ambos estavam usando a TC. Um deles foi reavaliado com 8 dias de tratamento e o outro após 30 dias. Estes também foram considerados como falhas e seus efeitos colaterais foram descritos.

Quanto aos efeitos colaterais o prurido foi mais frequente no início do tratamento e não observado no grupo que usou PB. Esteve presente com 8 dias de tratamento em 6,84 % dos

pacientes em uso de TC e em 9,5% dos em uso de CET. Com 15 dias de tratamento, esteve presente em 5,4% dos pacientes em uso de TC e em 7,3% dos em uso de CET. Aos 30 dias de tratamento esteve ausente nos 3 grupos de tratamento. O queimor foi observado em 31,5% dos pacientes com 8 dias de tratamento, em 12,7% dos pacientes com 15 dias de tratamento e em nenhum paciente aos 30 dias de tratamento (tabela 5). A exceção dos dois pacientes que se queixaram de incômodo intenso e foram retirados do estudo, os demais que referiram prurido e sensação de queimor os classificaram como discretos e não interromperam o tratamento.

4. Discussão.

O presente estudo incluiu 141 pacientes os quais foram distribuídos, de forma equitativa: 48 usaram PB, 46 TC e 47 CET. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as características demográficas e clínicas dos pacientes, demonstrando que a randomização foi efetiva e os grupos são comparáveis. Não se observou diferença significativa entre os três grupos quanto: taxa de cura das medicações, tempo de remissão da doença e número de pacientes com recidiva em 3 meses. Na descrição dos efeitos colaterais observou-se que a frequência dos mesmos foi baixa em todos os grupos e que o prurido esteve ausente no grupo do PB, neste grupo o único efeito colateral mencionado foi o queimor.

A avaliação por protocolo quanto à taxa de cura do tratamento com 30 dias foi satisfatória nos três grupos, sendo para o PB de 84,2%, para o TC de 84,4% e para o CET de 91,7% (tabela 3). Resultado semelhante foi observado por Gobatto et al em ensaio clínico duplo cego randomizado, que obteve cura de 84,6% para o cetoconazol em 28 dias de tratamento²⁴[24]. Bawalda⁸[8] e Nagpal³[3] em estudos abertos observaram taxa de cura para o CET tópico de 90%, também semelhantes ao presente estudo. No entanto, quando a análise dos resultados foi realizada por intenção de tratamento, considerando as perdas como falhas, as taxas de cura caíram no CET de 91,7% para 70,2% (tabelas 3 e 4), resultado não tão bom quanto os obtidos na maioria dos estudos avaliados por protocolo. No presente estudo os resultados foram analisados por protocolo por ter sido o tipo de avaliação mais encontrado na literatura pesquisada e por intenção de tratamento por se aproximar mais do que ocorre na prática clínica.

Apesar do uso de PB ser citado como opção no tratamento de TV, na literatura pesquisada não foram encontrados ensaios clínicos sobre seu uso. Tucker e Shenar²⁵ [25] mencionam que problemas de sensibilização com o PB ocorrem de 1 a 2,5%. O presente estudo

observou uma boa tolerabilidade do PB e frequência de cura de 89,7% na avaliação por protocolo. De forma semelhante ao CET, o PB teve menor taxa de cura quando analisado por intenção de tratamento (66,7%), mas manteve-se semelhante à taxa de cura do CET (70,2%) nas mesmas condições. A taxa de cura observada do PB também foi semelhante ao estudo de Prestia (64,28%) analisado considerando as perdas como falhas¹⁹ [19]. Prestia usou PB a 5% e 10 % e o presente estudo utilizou apenas a concentração 5%, obtendo taxa de cura semelhante.

Ainda quanto ao desfecho cura, à taxa do PB foi maior nos primeiros 15 dias de tratamento e do CET foi maior aos 30 dias, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. É possível que as propriedades queratolíticas^{26,27,28,29} [26,27,28,29] do PB impulsionem a resposta inicial mais rápida pela eliminação da *Malassezia* de localização mais superficial. O cetoconazol por sua vez, inibe a enzima 14 alfa lanosterol dimetilase³⁰ [30], responsável pela formação do ergosterol na parede do fungo, ocasionando assim a eliminação da *Malassezia*, mecanismo de atuação mais lento que o efeito queratolítico do PB. Quanto ao grupo que usou TC, a combinação pareceu não potencializar a ação das medicações. Como o PB possui ação bactericida, levando a oxidação da membrana celular do *propionum acnes*²⁵ [25], é possível que tenha ação destruidora sobre a parede celular da *Malassezia*, eliminando desta forma o sítio de ação do cetoconazol e a possibilidade do somatório de ações. Apesar dos percentuais de cura distintos nos três grupos de tratamento, não houve diferença significativa entre os grupos. Assim sendo, o PB mostrou eficácia semelhante ao CET e a TC.

Neste estudo o PB a 5% em uma aplicação diária apresentou taxa de cura 66,7% analisada por intenção de tratamento e efeitos colaterais discretos (tabelas 4 e 5). Sabe-se que para acne, o aumento da concentração de PB aumenta a sua ação, porém, aumenta também os riscos de efeitos colaterais^{28,31}[28, 31]. Usualmente a concentração de 5 % para o PB é o suficiente para controlar a acne grau I e II, sendo esta a utilizada no presente estudo. Prestia acompanhou 2 pacientes usando a concentração de 10 % e 7 usando a concentração de 5%, porém não comparou os resultados entre estes¹⁹ [19]. Similarmente ao que ocorre com a acne, é possível que concentrações de PB acima de 5% no tratamento de TV aumente a eficácia dos resultados, porém também possivelmente aumente os efeitos colaterais. Como os efeitos colaterais no presente estudo foram discretos, é possível que o custo benefício de concentrações maiores de PB para o tratamento da TV seja válido.

No presente estudo se observou tolerabilidade de 98,58% considerando os três grupos e 95,65% considerando TC. Apenas 2 pacientes foram retirados do estudo por referirem prurido intenso. Estes não apresentaram alterações ao exame físico e ambos estavam usando a TC.

O prurido ocorreu em 6,84% dos pacientes, sendo mais frequente no início do tratamento e estando ausente ao término de 30 dias. Por não ter ocorrido no grupo do PB e presente nos grupos do CET e TC, parece ter o cetoconazol como causa.

De fato, os relatos de efeitos colaterais com o uso de CET creme são poucos. Santos et al., Cucé. et al e Bawald et al em seus estudos sobre cetoconazol tópico não observaram efeitos colaterais^{8,21,22} [8,21,22]. Di Fonzo et al observaram 1 caso de urticária em um estudo comparando CET creme 2% com CET foam 1%³² [32].

Quanto ao queimor, apresentou-se de forma semelhante ao prurido. Foi referido como leve em 31,5% dos pacientes com 8 dias de tratamento, diminuindo para 12,7% dos pacientes com 15 dias de tratamento e estando ausente no dia 30 (tabela 5). Nenhum paciente saiu do estudo devido ao queimor. Kaur et al em um estudo para acne utilizando PB 2,5% observou queixa de queimor em 1 paciente (1,6%) ao longo de 4 semanas de tratamento³³ [33].

4.1 Limitações do estudo.

Para a comparação entre TC e CET não foi atingido o tamanho de amostra para um poder adequado do estudo, por isso não foi realizada.

Não foi realizado cálculo amostral para avaliação da taxa de cura com 8 dias e com 15 dias de tratamento.

O acompanhamento do número de pacientes com recidiva por um período maior de tempo, em 3 meses e 1 ano, permitiria uma melhor avaliação deste desfecho.

Ocorreram muitas perdas ao longo do estudo por ser realizado acompanhamento dos pacientes no mínimo por 4 meses. Embora seja mais comum o paciente não retornar quando ficou curado que quando não ficou, para efeito de análise de resultados, consideramos a ausência nos dias de avaliação como o pior cenário. Desta feita consideramos perdas como falhas com a finalidade de não superestimar os resultados quanto a taxa de cura e redução da proporção de recidivas.

4.2 Conclusões.

O uso de PB para o tratamento de TV mostrou-se seguro e eficaz, apresentando taxa de cura semelhante ao CET e TC em 8, 15 e 30 dias de tratamento, tanto em avaliação por protocolo quanto por intenção de tratamento. Também se observou resultado semelhante ao CET e a TC quanto ao número de pacientes com recidiva em 3 meses. Quanto aos efeitos colaterais, só 2 pacientes que estavam usando TC interromperam o tratamento em virtude de

prurido intenso. Os demais efeitos colaterais foram descritos pelos pacientes como leves e não resultaram em interrupção do tratamento.

4.3 Recomendações.

Sugere-se realização de novos ensaios clínicos com maior tamanho de amostra, avaliando a taxa de cura em 8, 15 e 30 dias; o número de pacientes com recidiva em 3 meses e 1 ano após tratamento e os efeitos colaterais; comparando TC com CET e PB 5% com PB 10%.

Referências

1. FAWAD M., AMER E., KHALID E. Determination of cost effective topical therapy for pityriasis versicolor. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* n.18, p.159-164, 2008.
2. KAUR, I. et al. Oral ketoconazole in tinea versicolor. *Indian J Dermatol* n., v.57,p.157-158,1991.
3. NAGPAL V.B.; JAIN V.K.; AGGARWAL K. Comparative study of oral and topical ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*.v.4,n.60,p.287-8, 2004.
4. CHOPRA V, JAIN V K. Comparative Study of Topical Terbinafine and Topical Ketoconazole in Pityriasis Versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* n.66:p.299-300, 2000.
5. GADELHA ET AL. Tinha versicolor: importância da localização folicular da malassezia furfur. *An. bras. dermatol* n.50, v. 3,p.203-213, 1975
6. FRAMIL et al. Novos aspectos na evolução clínica da tinha versicolor. *An. bras. dermatol.* 6 V.86, 1135-40, 2011.
7. SAVIN, C. R.; HOWITZ S. N. Double blinde comparasion of Ketoconazole cream and placebo in treatment of tinea versicolor. *J.Am. Acad. Dermatol.*15(3):500-3, 1986.
8. BALWADA R P, JAIN V K, DAYAL S. A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* n.62, p.298-300,1996.

9. VIVES R.; VALCAYO Y. A. Tratamiento de La pitiriasis versicolor Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria n.9, v.2, p. 110-118, 2002.
10. MONTEIRO E.O. Tratamentos para acne tópicos, sistêmicos e outros. Revista Brasileira de Medicina n.11,v.68,p.4-14,2013.
11. MELSKI JW, et al. Topical therapy for acne. N Engl J Med.v.302:503-506,1980.
12. LOOKINGBILL et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide and vehicle gel combined results of two double-blind investigations. Journal of the American Academy Dermatology n.37 v.4, p. 590-595,1997
13. SANTOS J. et al. Eficácia da combinação tópica de peróxido de benzofila 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado duplo-cego,placebo controlado. Ans. Bras. Dermatol. v.86, n.1,p. .2010
14. ÖZGEN Z.Y.; GÜRBUZ O. A randomized, double-blind comparasion of nadifloxacin 1 % cream alone with benzoyl peroxide 5% lotion in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. Marmara medical journal n.26 v.7 p.17-20, 2013.
15. JOHNSON, B. A. Tretment of Seborrheic Dermatitis, Am Fam Physician. 61(9): 2703-2710, 2000.
16. SAMPAIO A.L.B. et. al. Dermatite seborreica. An Bras Dermatol. 86 (6) p.1061-74, 2011.
17. GOLDSTEIN G. B.; GOLDSTEIN O. A. Tinea versicolor <https://www.uptodate.com/contents/tinea-versicolor-pityriasis-versicolor> disponível em: Up to date acessado em 04/08/2013 às 10:00h.
18. BOLOGNIA 2009. BOLOGNIA, J. L.; JARIZZO J.L.; CHOFEIL, J.V. pag. 2107; 2118, 2155.
19. PRESTIA, A. E. Topical benzoyl peroxide for the treatment of tinea versicolor. Journal of the American Academy of Dermatology. n.2,v.9, p. 277-278, 1983
20. OLIVEIRA J. R.; MAZOCCO V. T.; STEINER D. Tinha versicolor. Anais Brasileiros de Dermatologia. v.77, n.5 p611-18 ,2002.
21. SANTOS. I. B. et. al. Estudo multicêntrico com cetoconazol 2 % creme no tratamento de dermatofitoses e tinha versicolor. Anas. Bras. de Dermatol, n.63, v.141, 381-84, 1988.
22. CUCÉ L. C.; GALLO F. ANA CRISTINA. Cetoconazol creme a 2 % no tratamento da tinea pedis Anais Brasileiros de Dermatologia 62(4) 1987. <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/100146/Cetoconazol-creme-a-2--no-tratamento-da-Tinea-pedis#>

23. LIU J., WARSHAW, E.M. Allergic contact dermatitis from ketoconazole. *Cutis* 94(3): 112-4, 2014.
24. GOBBATO A.A, BABADÓPULOS T, GOBBATO CA, ILHA J de O, GAGLIANO-JUCÁ T, De NUCCI G. A randomized Double-blind, non-inferiority Phase II trial, comparing dapaconazole 2 % cream with ketoconazole 2 % cream intreatment of Pityriasis versicolor. *Expert. Opin. Investing. Drugs.* 2015, 24(11): 1399-407, 2015.
25. TUCKER R.; SHENARZ W. The role benzoyl peroxide in the manegement of acne vulgaris. *The Pharmaceutical Journal* 279: 48-53, 2007
26. SITTART, J. A. S.; COSTA, A.; BRENNER, M. F.; FOLLADOR, Ivonise; ABULÁFIA A. L.; CASTRO L. C. M. Estudo multicêntrico para análise da eficácia e segurança da combinação de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoíla 2,5%. *An Bras Dermatol.* 90(6 Supl 1):S01-15, 2015.
27. NGUYEN T. A.; EICHENFIELD L. F. Profile of clindamycin phosphate 1,2% benzoyl peroxide 3,75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 549–554.
28. HAMMADI, A. A.; SMAILY, A. A.; SAMEER, A. A.; RAMADURAI R.; JAIN, R.; GRANT, M. L.; MUGHAL, T. Topical, biological and clinical challenges in the management of patients with acne vulgaris. *Sultan. Qaboos Univ Med J*, 16(2) 152-160, 2016.
29. SAMPAIO S. A. P.; RIVITTI, E. A. *Micoses superficiais: Dermatologia 3^a ed.*, São Paulo : Artes Médicas, 2008,p. 713-715.
30. NETO, J. X. S. Purificação, caracterização bioquímica e atividade contra *Candida spp.* de uma nova proteína ligante à quitina de sementes de *Moringa olifeira* LAM [Dissertação] [Fortaleza] Universidade Federal do Ceará; 2015, 105p.
31. SAGRANSKY, M.; YENTZER, B. A.; FELDMAN S. R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert.Opin.Pharmacoter* 10(5):2555-62, 2009.
32. DI FONZO E. M., MARTINI P; MAZZATENTA C; LOTTI L.; ALVINO S. *Mycoses* 51(6): 532-5, 2008.
33. KAUR J., SEAHGAL K.V.; GUPTA A. K.; SINGH P. S. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int. J. Appl. Basic. Med. RES.* 5(2): 106-110,2015.

FLUXOGRAMA DO ESTUDO:

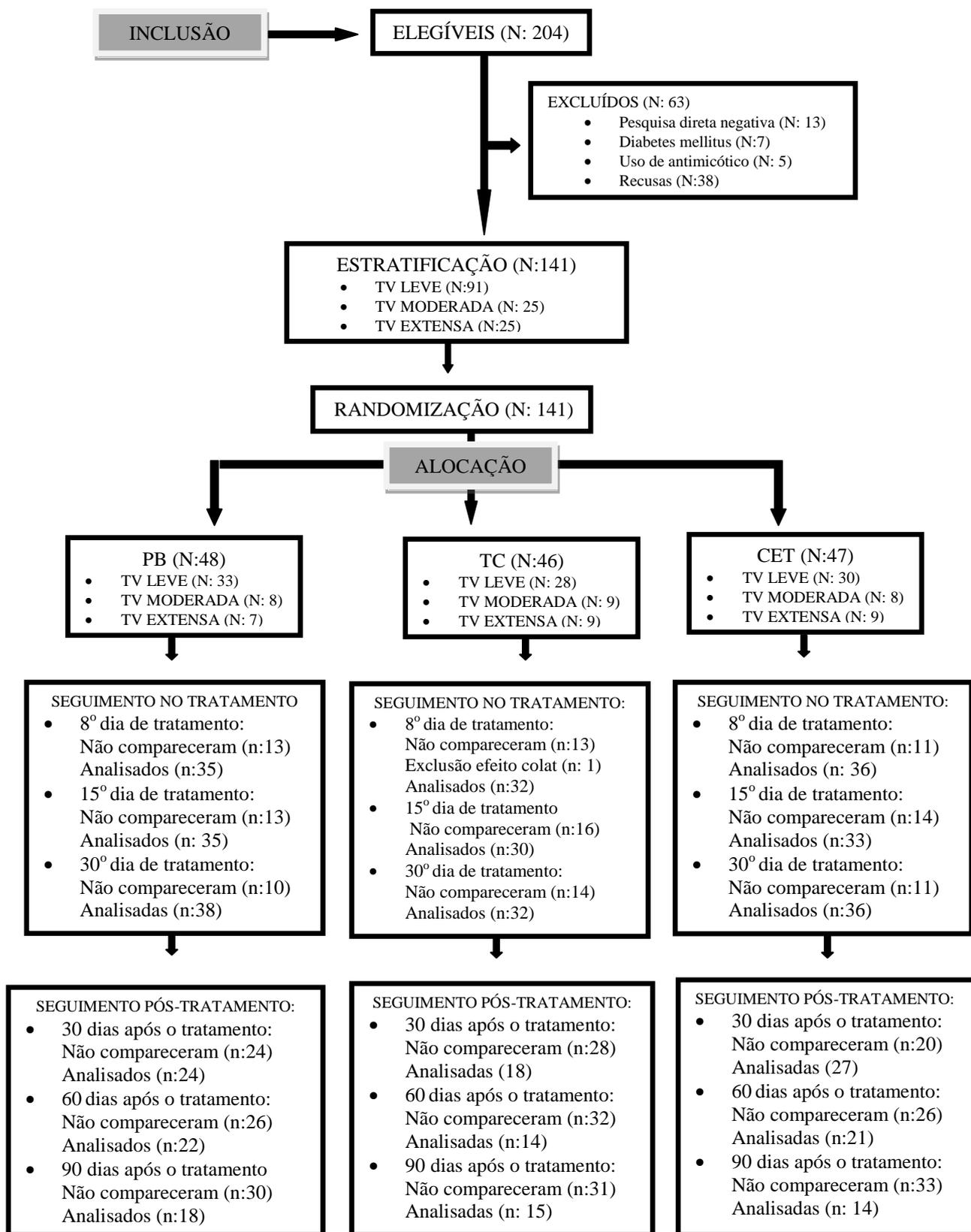


Tabela 1. Comparação das características demográficas, clínicas e hábitos de vida (potenciais fatores de confusão) dos pacientes com tinea versicolor tratados com Cetoconazol (CET), Peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC).

Tipos de tratamento/x ²	CET	PB	TC	X ²
	(n = 47)	(n = 48)	(n = 46)	p valor
Potenciais fatores de confusão				
Idade: média ± dp)^a	41,5 ± 13,5	38,2 ± 14,0	36,3 ± 14,5	0,196
Sexo: Feminino	33 (70,2%)	32 (66,7%)	33 (71,7%)	0,860
Masculino	14(29,8%)	16(33,3%)	13(28,3%)	
História pessoal prévia de TV				
Sim	37 (78,7%)	39 (81,3%)	32 (69,6%)	0,374
Não	10 (21,3%)	9 (18,7%)	14 (30,4%)	
História familiar de TV				
Sim	37 (64,3%)	29 (64,4%)	30 (69,8%)	0,829
Não	15 (35,7%)	16 (35,6%)	13 (30,2%)	
Não sabe informar	5	3	3	
Trabalho exposto ao sol				
Não trabalha	20 (42,6%)	21 (43,8%)	24 (52,2%)	0,779
Trabalho exposto ao sol	14 (29,8%)	17 (35,4%)	13 (28,3%)	
Trabalho não exposto ao sol	13 (27,6%)	10 (20,8%)	9 (19,6%)	
Local de Trabalho quente				
Não trabalha	20 (42,6%)	21 (43,8%)	24 (52,2%)	0,823
Local de trabalho não é quente	16 (34,0%)	16 (33,3%)	15 (32,6%)	
Local de trabalho é quente	11 (23,4%)	11 (22,9%)	7 (15,2%)	
Local onde mora é quente				
Sim	25 (53,2%)	32 (66,7%)	28 (60,9%)	0,404
Não	22 (46,8%)	16 (33,3%)	18 (39,1%)	
Uso de hidratante				
Sim	19 (41,3%)	16 (33,3%)	17 (37,0%)	0,726
Não	27 (58,7%)	32 (66,7%)	29 (63,0%)	
Tem rinite alérgica				
Sim	34 (72,3%)	33 (68,7%)	26 (56,5%)	0,241
Não	13 (27,7%)	15 (31,3%)	20 (43,5%)	
Asma na infância				
Sim	9 (19,2%)	14 (29,2%)	11 (23,9%)	0,521
Não	38 (80,8%)	34 (70,8%)	35 (76,1%)	
Episodio de TV no ano anterior				
Sim	14 (29,8%)	13 (27,1%)	14 (30,4%)	0,930
Não	33 (70,2%)	35 (72,9%)	32 (69,6%)	

*X²= teste do qui-quadrado

Tabela 2. Comparação das características das lesões de tinha versicolor nos pacientes tratados com cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB), e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC) .

Tipos de tratamento /x ²	CET	PB	TC	X ²
	(n = 47)	(n = 48)	(n = 46)	p-valor
Características das lesões.				
Cor				
Branco	31 (66,0%)	38 (80,8%)	38 (82,6%)	0,327 ^a
Preto	8 (17,0%)	3 (6,4%)	4 (8,7%)	
Duas cores	6 (12,8%)	6 (12,8%)	3 (6,5%)	
Três cores	2 (4,3%)	0 (0)	1 (2,2%)	
Extensão de área corpórea				
Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	7 (1; 18)	4,5 (0,7; 15,5)	5 (0,8; 14)	0,818
Extensão de área corpórea				
Leve (menos de 10%)	30 (63,8%)	33 (68,7%)	28 (60,8%)	0,942
Moderado (10 a 20%)	8 (17,0%)	8 (16,7%)	9 (19,6%)	
Extenso (mais de 29%)	9 (19,2%)	7 (14,6%)	9 (19,6%)	
Localização das lesões				
Tronco face anterior	2 (4,3%)	4 (8,3%)	4 (8,7%)	0,913 ^a
Tronco face posterior	7 (14,9%)	8 (16,7%)	7 (15,2%)	
Membros superiores	6 (12,8%)	7 (14,6%)	10 (21,7%)	
Membros inferiores	4 (8,5%)	2 (4,2%)	4 (8,7%)	
Face	1 (2,1%)	2 (4,2%)	2 (4,3%)	
Mais de um local	27 (57,4%)	25 (52,1%)	19 (41,3%)	

* X²= Teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Associação dos tratamentos cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC) com a ocorrência de cura (por ausência de manchas ou pesquisa direta negativa), em 8, 15 e 30 dias de tratamento avaliados por protocolo.

Tratamentos	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor
CET X PB									
CET	16/36 (44,4%)	Referência	-	22/33 (66,7%)	Referência	-	33/36 (91,7%)	Referência	-
PB	19/35 (54,3%)	1,22 (0,76 – 1,96)	0,407	25/35 (71,4%)	1,07 (0,78 – 1,48)	0,671	32/38 (84,2%)	0,92 (0,78 – 1,09)	0,327
PB X TC									
PB	19/35 (54,3%)	Referência	-	25/35 (71,4%)	Referência	-	32/38 (84,2%)	Referência	-
TC	12/32 (37,5%)	0,69 (0,40 – 1,19)	0,169	22/30 (73,3%)	1,03 (0,76- 1,39)	0,864	27/32 (84,4%)	1,00 (0,82 – 1,23)	0,985

Tabela 4. Associação dos tratamentos cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla (PB) e cetoconazol + peróxido de benzoíla (TC) com a ocorrência de cura (por ausência de manchas ou pesquisa direta negativa), avaliados por intenção de tratamento.

Tratamentos	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor	Cura N/total (%)	RR (IC 95%)	p-valor
CET X PB									
CET	16/47 (34,0%)	Referência	-	22/47 (46,8%)	Referência	-	33/47 (70,2%)	Referência	-
PB	19/48 (39,6%)	1,16 (0,68 -1,97)	0,575	25/48 (52,1%)	1,11 (0,74-1,67)	0,607	32/48 (66,7%)	0,95 (0,72 –1,25)	0,710
PB X TC									
PB	19/48 (39,6%)	Referência	-	25/48 (52,1%)	Referência	-	32/48 (66,7%)	Referência	-
TC	12/46 (26,1%)	0,66 (0,36 -1,20)	0,164	22/46 (47,8%)	0,92 (0,61 -1,38)	0,678	27/46 (58,7%)	0,88 (0,64 -1,21)	0,424

* As perdas foram classificadas como falh

Tabela 5. Frequência dos efeitos colaterais nos pacientes tratados com cetoconazol (CET), peróxido de benzoíla(PB) e cetoconazol +peróxido de benzoíla (TC) no local de uso da medicação com 8, 15 e 30 dias.

Efeitos colaterias	Cetoconazol	PB	Cetoconazol + PB
Prurido com 8 dias			
Sim	4 (9,5%)	0 (0%)	4 (10,0%)
Não	38 (90,5%)	43 (100%)	36 (90,0%)
Incomodo com 8 dias			
Sim	4 (9,5%)	2 (4,5%)	7 (17,5%)
Não	38 (90,5%)	41 (95,5%)	33 (82,5%)
Queimor com 8 dias			
Sim	4 (9,5%)	2 (4,5%)	7 (17,5%)
Não	38 (90,5%)	41 (95,5%)	33 (82,5%)
Prurido com 15 dias após			
Sim	3 (7,3%)	0 (0%)	2 (5,4%)
Não	38 (92,7%)	40 (100%)	35 (94,5%)
Incomodo com 15 dias			
Sim	3 (7,3%)	0 (0%)	2 (5,4%)
Não	38 (92,7%)	40 (100%)	35 (94,5%)
Queimor com 15 dias			
Sim	3 (7,3%)	0 (0%)	2 (5,4%)
Não	38 (92,7%)	40 (100%)	35 (94,5%)
Prurido com 30 dias			
Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Não	39 (100%)	41 (100%)	32 (100%)
Incomodo com 30 dias			
Sim	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)
Não	39 (100%)	40 (100%)	31 (96,9%)
Queimor com 30 dias			
Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Não	39 (100%)	41 (100%)	32 (100%)

6.2: Caso - controle avaliando fatores de risco para *tinha versicolor* em maiores de 18 anos atendidos em duas unidades de saúde da região metropolitana do Recife.

1. Introdução

A *tinha versicolor* (TV) recidiva com frequência¹. Fatores como diabetes, uso de imunossupressores, clima tropical, imunodeficiências, sexo, idade, uso de anticoncepcional oral (ACO), excesso de hidratação e predisposição genética [1-6] são citados na literatura como possíveis fatores de risco para TV. Umidade e temperatura elevada também são citadas como gatilho para que a *malassezia* assumira sua forma patogênica [7]. Oliveira menciona que a *Malassezia* parece ser oportunista, mas que os fatores que aumentam a susceptibilidade ainda não estariam completamente definidos [8].

Na literatura pesquisada encontraram-se poucos estudos analíticos sobre fatores de risco para TV: Ingordo et. al., em um estudo de prevalência, examinou 1024 marinheiros e encontrou 22 (2,1%) casos de TV, cujos dados foram analisados como um estudo caso-controle comparando os indivíduos com e sem TV e observou a chance 8,7 vezes maior de ter TV entre aqueles que tinham história pessoal prévia [9]. Neste mesmo estudo não se observou associação entre TV e hiper-hidrose, prática de esportes, marcha e uso da piscina [9]. Outro estudo, feito por Javidí et. al., avaliou o uso de anticoncepcional oral (ACO), morar na área urbana ou rural e história familiar de *tinha versicolor* [10] e observou associação apenas com história familiar. He et. al. realizaram um estudo genético onde encontraram um início mais precoce de TV entre os homens com história familiar positiva de TV [5].

O sexo biológico dentre os pacientes acometidos com TV apresenta uma variação quanto à predominância. Alguns estudos demonstraram mais casos do sexo masculino [3,4,11,12], enquanto outros observaram mais casos do sexo feminino [13,14]. Dentre estes, o de He et al., o único com componente analítico, pareou casos e controles por sexo, não permitindo assim a sua análise. Desta forma, fica claro que a associação entre sexo biológico e TV carece de melhor elucidação.

Considerando-se a escassez de trabalhos analíticos e o conhecimento ainda limitado sobre vários fatores, justifica-se a realização de novos estudos. O presente estudo propõe-se,

portanto, a utilizar um desenho de caso-controle para avaliar fatores que são citados na literatura como associados à TV, mas cujo conhecimento foi baseado em estudos descritivos.

2. Materiais e métodos

Trata-se de um estudo caso-controle. Foram selecionados como casos de TV, pacientes apresentando exame físico compatível com esse agravo (mancha hipercrômica, hipocrômica ou eritematosa bem delimitada) e pesquisa direta positiva pela técnica de Jarbas Porto (a presença da imagem da *Malassezia* em cachos de uva, também descrita como imagem “almondegas e espaguete,” caracteriza o exame positivo, a sua ausência após a leitura de toda a lâmina exame negativo). Para cada caso foram selecionados dois controles atendidos no mesmo ambulatório com doença dermatológica diversa da TV e não relacionada a *Malassezia*. Foram excluídos pacientes que referissem estar: gestantes, vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vivendo com o vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV), diabéticos e usando corticosteróides e imunossupressores.

Para o cálculo amostral foi utilizado o programa EPI Info 7 “STATCALC” considerando o erro alfa de 5 %, o poder do estudo de 80 % e estimando um “Odds Ratio” (OR) de 2. O cálculo amostral foi realizado para as variáveis: asma, rinite alérgica e uso de ACO. As demais variáveis não foram submetidas a cálculo amostral por não ter sido encontrado na literatura pesquisada informação sobre a frequência de expostos na população. Para o cálculo da asma foi utilizado o trabalho Menezes de 2013, que encontrou uma frequência de 12 % de asmáticos na população brasileira com 18 anos ou mais [15], resultando em 194 casos e 388 controles. Para o cálculo da rinite alérgica foi utilizado o trabalho de Ibiapina et. al de 2008, que menciona uma frequência desta doença em 29,6 %, dos adolescentes brasileiros [16], resultando em 114 casos e 228 controles. Para o cálculo do uso de ACO utilizou-se a tese de Silva Correia de 2012, a qual observou que 33,8% das mulheres entre 18 e 49 anos de idade no Brasil, usavam ACO [17], resultando numa amostra de 110 casos e 220 controles.

O estudo foi realizado no ambulatório de dermatologia de duas unidades do Sistema único de Saúde (SUS) da região metropolitana do Recife, no período de 07 de outubro 2015 até 31 de outubro de 2017. A população do estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais. Todos os selecionados foram examinados por um único dermatologista e aqueles selecionados foram

convidados a participar do estudo e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os participantes responderam um questionário aplicado pelo pesquisador.

O estudo está inserido no projeto “Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso tópico de cetoconazol 2% com peróxido de benzoíla 5% isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos no tratamento da pitiríase versicolor”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 35864914.80000.5208), pareceres: 905.044 e 1.770.033. O projeto foi custeado pelos autores e não recebeu financiamento de agência pública, comercial ou sem fins lucrativos.

Os dados dos questionários foram digitados e analisados através do programa Stata versão 12. Calculou-se o “Odds ratio” (OR) com o respectivo intervalo de confiança e o valor de p da associação entre cada um dos potenciais fatores de risco e o desfecho (TV). As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de $p < 0,20$ na associação com o desfecho, foram introduzidas no modelo multivariado. Permaneceram no modelo multivariado de regressão logística múltipla aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$.

3. Resultados

Para o grupo dos casos foram elegíveis 204 pacientes. Destes 32 não quiseram participar do estudo e 25 foram excluídos (5 por já se encontrarem em uso de medicação para micoses superficiais, 7 por referirem diabetes e 13 porque não tiveram o diagnóstico confirmado pela pesquisa direta). Para o grupo dos controles foram elegíveis 329 pacientes. Destes 19 se recusaram a participar (o fato de não saber ler e ter medo de assinar o termo de consentimento livre esclarecido foi o principal motivo de recusa) e 16 foram excluídos (9 por referirem diabetes, 1 por estar em uso de metotrexato, 1 por estar vivendo com HIV e 5 por doença relacionada a *Malassezia*: 1 por papulose confluenta e reticulada de Gourgerrou e Carteaud e 4 por dermatite seborreica). Participaram então do estudo 441 pacientes, sendo 147 casos e 294 controles (tabela 1).

Foram observados 99 casos do sexo feminino e 48 casos do sexo masculino. Ser do sexo masculino mostrou associação com TV estatisticamente significativa tanto na análise univariada (tabela 1) como na multivariada (tabela 3).

História pessoal prévia de TV apresentou associação estatisticamente significativa com TV (tabela 1). Categorizando esta variável por número de episódios, tanto os pacientes com 1 a 2

episódios anteriores, quanto os com 3 ou mais episódios anteriores mostraram associação com TV, sendo esta associação mais importante nos indivíduos com 3 ou mais episódios (tabela 3). Episódio de TV no ano anterior resultou em uma associação estatisticamente significativa na análise univariada (tabela 2). Porém, esta variável não permaneceu no modelo multivariado pelo fato de estar contida nas variáveis: história pessoal prévia de TV e número de episódios anteriores de TV.

4. Discussão

Nesse estudo de caso-controle com um número de participantes adequado ao objetivo proposto, foram identificados como fatores de risco para TV as seguintes variáveis: sexo biológico e história pessoal prévia de tinha versicolor.

No presente estudo observou-se que ser do sexo masculino constitui fator de risco para TV. Filgueira mencionou dentre as explicações possíveis para recidivas, a predisposição genética e a secreção sebácea [18]. A questão genética quanto à TV ainda precisa ser esclarecida [3], não se sabe se há alguma herança ligada ao sexo. Oliveira cita como fatores predisponentes para TV mudanças hormonais e aumento da produção de sebo [8]. Sabe-se que os andrógenos estimulam a glândula sebácea [8] a um aumento da produção de sebo [19,29] dentro do folículo piloso [21,22]. É possível que o nível mais elevado de andrógenos no sexo masculino resulte em uma maior produção de gorduras, favorecendo assim a TV, pois a *Malassezia* é lipofílica. Estes resultados corroboram os achados de Heindrich et al., que atribuem uma maior prevalência da TV em homens à maior atividade sebácea no sexo masculino [1] e de He e et al., que citam que a atividade hormonal especialmente dos andrógenos pode ser um importante fator predisponente para TV [5].

A história pessoal prévia de TV é frequentemente citada entre os pacientes com esta afecção dermatológica. No presente estudo observou-se uma associação de história prévia com TV, tendo este fator sido referido por 75,5 % dos casos, número superior ao observado por Gosh et al. em pacientes com TV (48,18%) [3] e por He et al. em estudo com componente analítico (21,1%) [5].

Observou-se ainda que quanto maior o número de episódios anteriores de TV, maior a magnitude da associação. É possível que o número maior de repetições favoreça maior atenção à existência deles, tornando menor o risco de um viés de informação pelo esquecimento dos episódios. Ou seja, quem apresentou TV mais vezes tem menor probabilidade de esquecer que

teve a doença. Ingordo em 2003, em um estudo de prevalência, referiu uma associação significativa entre TV ativa e história pessoal prévia de TV (OR = 8,7 IC 95% 3,3-21,5), tendo este sido o único fator associado identificado no seu estudo, não tendo sido observada associação entre TV e hiper-hidrose, marcha, prática de esportes e o uso da piscina [9].

Outra variável no presente estudo que também apresentou associação com TV foi história prévia de TV no ano anterior. Por estar contida na variável número de episódios anteriores, esta não permaneceu no modelo de análise multivariada. Na literatura pesquisada foram observados relatos de que a TV após tratada e curada tende a recidivar em 60% dos casos após 1 ano [11,12,22,23], o que é compatível com os dados do presente estudo. Entre os fatores responsáveis pelas recidivas são citados: a permanência dos fatores de risco e a presença da *Malassezia* nos folículos pilosos [11,23].

A história familiar foi mais frequente nos casos (68,9%) do que nos controles (51,3%) no presente estudo, porém não houve associação estatisticamente significativa. Javidi em 1992 em estudo realizado no Irã observou uma forte associação entre história familiar e TV, particularmente entre os parentes de primeiro grau.

Hafez e El-Shamy em estudo genético mencionaram que a suscetibilidade genética a TV parece ser de herança multifatorial (genético-ambiental), e não decorrente de alterações de um único gene [6]. Os fatores ambientais e socioculturais são diferentes quando comparados Irã (estudo de Javidi) e Brasil (presente estudo). As mulheres brasileiras andam menos cobertas que as iranianas e estão mais expostas ao sol, o que gera contraste entre a pele normal que bronzeia e a pele acometida pelo fungo que não bronzeia, tornando as lesões de TV mais perceptíveis por terceiros. No Irã, onde a pele das mulheres é menos visível, é razoável a hipótese de que a TV é menos percebida por terceiros e a informação referida se torna mais importante que a visualizada. Como é mais comum comentários sobre doenças pessoais, é possível que os casos ao comentarem sobre sua doença com parentes, tenham tido mais acesso a informação da presença da doença em seus parentes que os controles, e isto pode ter interferido no resultado.

No presente estudo observou-se uma frequência de uso de anticoncepcionais orais (ACO) de aproximadamente 12%, semelhante para os casos e controles. Este resultado foi compatível com o estudo de Javidi et al., que obteve uma frequência de uso de ACO em torno de 24%, também semelhante para casos e controles [10]. Os autores mencionaram que os anticoncepcionais orais quando constituídos por combinação de estrógeno e progesterona com baixas propriedades androgênicas, reduziriam a secreção de sebo na unidade pilosebácea,

portanto poderiam ter um efeito protetivo para tinea versicolor [10], o que não foi observado no presente estudo. Para o uso de anticoncepcional injetável, encontrou-se no presente estudo a proporção de 12,1% entre os casos e 9,8%, entre os controles, não sendo a associação estatisticamente significativa (tabela 1).

Com relação ao uso de hidratante com frequência, observou-se este hábito em 36% dos casos e em 44,2% dos controles. Embora, em teoria, a pele com maior umidade provocada pela hidratação produza um microclima mais favorável ao crescimento fúngico, o estudo não demonstrou esta associação.

Trabalhar exposto ao sol não apresentou associação com TV (tabela 1). Foi encontrada na literatura pesquisada uma tese de mestrado da Universidade Federal de Pernambuco [25] que também não observou associação entre ocupações expostas ao sol e TV.

Quanto às questões respiratórias, rinite foi relatada em 31,3% e asma em 34% dos casos, e nenhuma das duas resultou em associação com TV. É necessário comentar que quanto à asma, o número de pacientes não atingiu o cálculo amostral de 194 casos.

4.1 Limitações do estudo

O tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para a avaliação de algumas variáveis, principalmente aquelas para as quais não se dispunha na literatura de informações adequadas para uma estimativa. Pode ter havido um viés de informação com relação as variáveis cuja resposta teriam um certo grau de subjetividade (por exemplo, trabalhar em lugar quente). Com relação à asma, uma amostra de maior tamanho é necessária para maior valor interno e externo das inferências sobre esta variável. Não foi realizado cálculo amostral para as variáveis: uso de hidratante, trabalhar em local quente, trabalhar em local exposto ao sol e uso de anticoncepcional, por não terem sido encontradas na literatura pesquisada informações sobre o percentual dos expostos envolvidos.

4.2 Conclusões

Ser do sexo masculino e ter história pessoal prévia de tinea versicolor constituíram fatores de risco para TV, não sendo estes fatores passíveis de remoção para prevenção de recidivas após o tratamento. O presente estudo não demonstrou associação significativa entre TV e as demais variáveis avaliadas, a maioria citada na literatura como fator de risco para TV.

4.3 Recomendações

Sugere-se um estudo do tipo caso-controle comparando os níveis de andrógenos, para avaliar se o maior nível destes está associado a TV. Outra sugestão de pesquisa seria verificar se a persistência da *Malassezia* em seu estado patogênico no interior do folículo piloso, após o término do tratamento, estaria associada à recidiva.

Agradecimentos

As Secretarias de Saúde de Recife e Olinda e aos gestores e colegas das Policlínicas Clementino Fraga e São Benedito pelo apoio a realização deste estudo. Aos pacientes que participaram, sem os quais o estudo não seria possível.

Referências

- [1] D. Heidrich, T.C. Daboit, C.D. Stopiglia, C.M. Magagnin, G.Vetoratto, T.G. Amaro et al., Sixteen years of pityriasis versicolor in metropolitan area of Porto Alegre, southern Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* (57) 2015 277-280, 2015.
- [2] J.R. Kallini, F. Riaz, A. Khachemoune, Tinea versicolor in dark-skinned individuals, *Int. J. Dermatol.* (53) 2014 137–141.
- [3] S.K. Ghosh, S.K. Dey, I. Saha, J.N. Barbhuiya, A. Ghosh, A.K. Roy, Pityriasis versicolor: a clinicomycological and epidemiological study from a tertiary care hospital, *Indian J. Dermatol.* (53) 2008 182-185.
- [4] G.S. Rao, M. Kuruvilla, P. Kumar, V. Vinod, Clinico-epidermiological studies on tinea versicolor, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* (68) 2002 208-209.
- [5] S.M. He, W.D. Du, S. Yang, S.M. Zhou, W. Li, J. Wang et al, The genetic epidemiology of tinea versicolor in China, *Mycoses* (51) 2008 55-62.
- [6] M. Hafez, S. el-Shamy, Genetic susceptibility in pityriasis versicolor, *Dermatologica* (171) 1985 86-88.
- [7] K. G. Aditya, A. F. Kelly, Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor, *J. Fungi* (1) 2015 13-29.
- [8] J.R. Oliveira, V.T. Mazzoco, D. Steiner, Pitiríase versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (77) 2002 611-618.

- [9] V. Ingordo, L. Naldi, B. Colecchia, N. Licci, Prevalence of pityriasis versicolor in young Italian sailors, *Br. J. Dermatol.* (149) 2003 1270-1272.
- [10] Z. Javid, M. Maleki, A. M. Fata, Y. Nahidi, Evaluation of the relationship between pityriasis versicolor and consumption of oral contraceptives, *Iran. J. Obst. Gynecol. Infer.* (10) 2008 113-118.
- [11] V. M. Framil, M. S. Melhem, M. W. Szeszs, C. Zaitz, New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (86) 2011 1135–1140.
- [12] P. M. Morais, M. da G. Cunha, M. Z. Frota, Clinical aspects of patients with pityriasis versicolor seen at a referral center for tropical dermatology in Manaus, Amazonas, Brazil, *An. Bras. Dermatol.* (85) 2010 797–803.
- [13] V. Petry, F. Tanhausen, L. Weiss, T. Milan, A. Mezzari, M. B. Weber, Identification of *Malassezia* yeast species isolated from patients with pityriasis versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (86) 2011 803-806.
- [14] J. O. Santana, F. L. Azevedo, P.C. Campos Filho, Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil, *An. Bras. Dermatol.* (88) 2013 216-221.
- [15] A. M. B. Menezes, F. C. Wehrmeister, B. Horta, C. L. Szwarcwald, M. L. Vieira, D. C. Malta, Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013, *Rev. Bras. Epidemiol.* (18) 2015 204-213.
- [16] C. da C. Ibiapina, E. S. Sarinho, P. A. Camargos, C. R. Andrade, A. A. da Cruz Filho, Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment, *J. Bras. Pneumol.* (34) 2008 230-240.
- [DATASET] [17] D. A. S. Corrêa, Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico, Biblioteca Digital da UFMG, 2012. <http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/716M.PDF>.
- [18] A. L. Filgueira, T. L. Assis, R. D. Azulay, Treatment of pityriasis versicolor by ketoconazol during 10 days, *An. Bras. Dermatol.* (62) 1987 119-123.
- [19] M. Toyoda, M. Morohashi, Pathogenesis of acne, *Med. Electron. Microsc.* (34) 2001 29-40.
- [20] R. Lichtenberger, M. A. Simpson, C. Smith, J. Barker, A. A. Navarini, Genetic architecture of acne vulgaris, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (31) 2017 1978-1990.
- [21] M.A. Rocha, E. Bagatin, Skin barrier and microbiome in acne, *Arch. Dermatol. Res.* 2017. doi: 10.1007/s00403-017-1795-3.

[22] Maraschin et al., Infecções causadas por *Malassezia*: novas abordagens, *Saúde Santa Maria* (34) 2008 4-8.

[23] Gadelha et al., *Tinha versicolor*: importância da localização folicular da *malassezia furfur*, *An. Bras. Dermatol.* (50), 1975 203-213.

[24] C. Zaitz, L. R. B. Ruiz, V. M. de Souza, Dermatitis associated with yeasts from *Malassezia* genus, *An. Bras. Dermatol.* (75) 2000 129-142.

[DATASET][25] R. S. P. Carvalho, Fotossuscetibilidade e predisposição à pitíriase versicolor. Biblioteca da Universidade Federal de Pernambuco, 1998, Resultados não publicados.

Tabela 1. Análise univariada da associação entre fatores de risco biológicos, ambientais e hábitos de vida com *tinha versicolor*.

Fatores de risco	Caso (n = 147)	Controle (n = 294)	OR (IC95%)	p-valor
Idade: média ± dp	38,8 ± 14,0	38,6 ± 13,6	1,00 (0,98 – 1,02)	0,877
Sexo				
Feminino	99 (67,3%)	244 (83%)	Referência	-
Masculino	48 (32,7%)	50 (17%)	2,37 (1,50 – 3,74)	<0,001
Trabalha exposto ao sol				
Não trabalha	64 (43,5%)	148 (50,3%)	Referência	-
Trabalha não exposto ao sol	36 (24,5%)	71 (24,2%)	1,17 (0,71 – 1,93)	0,530
Trabalha exposto ao sol	47 (32,0%)	75 (25,5%)	1,45 (0,91 – 2,31)	0,120
Trabalha em local quente				
Não trabalha	64 (43,5%)	148 (50,3%)	Referência	-
Local de trabalho não é quente	34 (23,1%)	56 (19,1%)	1,40 (0,84 – 2,35)	0,199
Local de trabalho é quente	49 (33,3%)	90 (30,6%)	1,26 (0,80 – 1,98)	0,321
Uso de hidratante				
Sim	53 (36,0%)	130 (44,2%)	Referência	-
Não	94 (64,0%)	164 (55,8%)	1,41 (0,93 – 2,11)	0,102
Usa anticoncepcional oral				
Não	87 (87,8%)	214 (87,7%)	Referência	-
Sim	12 (12,1%)	30 (12,3%)	0,98 (0,48 – 2,00)	0,950
Não se aplica	48	50	-	-
Usa anticoncepcional injetável				
Não	87 (87,8%)	220 (90,2%)	Referência	-
Sim	12 (12,1%)	24 (9,8%)	1,20 (0,58 – 2,49)	0,625
Não se aplica	48	50	-	-
Tem rinite alérgica				
Não	100 (68,0%)	202 (68,7%)	Referência	-
Sim	47 (32,0%)	93 (31,3%)	0,97 (0,63 – 1,48)	0,885
Tem asma				
Não	111 (75,5%)	230 (75,5%)	Referência	-
Sim	36 (34,4%)	64 (24,5%)	1,17 (0,73 – 1,86)	0,520

dp: Desvio padrão

Tabela 2. Análise univariada da associação entre história pessoal e familiar com tinha versicolor.

Fatores de risco	Caso (n = 147)	Controle (n = 294)	OR (IC95%)	p-valor
História pessoal prévia de TV				
Não	36 (24,5%)	164 (55,8%)	Referência	-
Sim	111 (75,5%)	130 (44,2%)	3,89 (2,50 – 6,04)	<0,001
História familiar de TV				
Não	42 (31,1%)	105 (38,7%)	Referência	-
Sim	93 (68,9%)	166 (51,3%)	1,40 (0,90 – 2,17)	0,132
Não sabe informar	12	23	-	-
História de TV no ano anterior				
Nunca teve TV	36 (24,5%)	164 (55,8%)	Referência	-
Não teve ano anterior	70 (47,6%)	123 (41,8%)	2,59 (1,62 – 4,13)	<0,001
Teve TV ano anterior	41 (27,9%)	7 (2,4%)	26,7 (11,1 – 64,3)	<0,001
Episódios prévios de TV				
Nenhum	36 (24,5%)	164 (55,8%)	Referência	-
De 1 a 2 episódios	50 (34,0%)	97 (33,0%)	2,34 (1,43 – 3,86)	0,001
De 3 a 4 episódios	61 (41,4%)	33 (11,2%)	8,42 (4,82 – 14,7)	<0,001

TV=tinha versicolor

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores de risco associados a tinha versicolor.

Fatores de risco	OR(IC95%)	p-valor	OR _{ajustada} (IC95%)	p-valor
Sexo				
Feminino	Referência	-	Referência	-
Masculino	2,37 (1,50 – 3,74)	<0,001	2,27 (1,38 – 3,73)	0,001
Episódios prévios de TV				
Nenhum	Referência	-	Referência	-
De 1 a 2 episódios	2,34 (1,43 – 3,86)	0,001	2,16 (1,31 – 3,58)	0,003
De 3 a 4 episódios	8,42 (4,82 – 14,7)	<0,001	8,23 (4,69 – 14,5)	<0,001

TV=tinha versicolor

7. CONCLUSÕES DO ESTUDO

Ser do sexo masculino e ter história pessoal prévia de tinea versicolor constituíram fatores de risco para tinea versicolor, não sendo estes fatores passíveis de remoção para prevenção de recidivas após o tratamento. O presente estudo não demonstrou associação significativa entre TV e história familiar de tinea versicolor, o uso de hidratante com frequência, trabalhar em local quente, trabalhar exposto ao sol, residir em local quente, antecedentes pessoais de asma e antecedentes pessoais de rinite alérgica.

A TC se mostrou eficaz e segura no tratamento da TV apresentando níveis de eficácia de cura e de tolerabilidade semelhantes ao do cetoconazol (medicação de referência no tratamento da TV), porém, não apresentou nenhuma vantagem quanto: a remissão mais rápida da doença quando avaliada com 8, 15 e 30 dias de tratamento. Também não foi demonstrada vantagem quanto a redução no número de recidivas.

O uso de PB para o tratamento de TV mostrou-se seguro e eficaz no tratamento da TV.

8. RECOMENDAÇÕES DO ESTUDO

A TV não compromete a vida nem a função, mas limita atividades externas e pode causar estigma social, além disso tem uma prevalência estimada entre 40-50% nos países tropicais por isso mais estudos sobre o tema são necessários.

Um estudo avaliando os níveis de andrógenos e extensão comprometida da pele poderia auxiliar na investigação da influência hormonal.

Seria interessante a realização de estudos do tipo caso-controle comparando pessoas que não trabalhem fora para melhor avaliação da variável residir em local quente.

Outro estudo que sugeriríamos seria avaliar as espécies de *Malassezia* e as colorações das lesões clínicas pois o motivo que ocasiona as lesões enegrecidas e eritematosas ainda não está claro.

9. REFERÊNCIAS

ADITYA, K. G.; KELLY, A. F. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor, **Journal of Fungi**, v.1, p. 13-29, 2015.

ASHBEE, H. R.; EVANS, G. Immunology of diseases associated with malassezia species. **Clinical Microbiology. Reviews.** v15, p. 21-27, 2002.

ASPIROZ, M. C.; MORENO, L. A.; RUBIO, M. C. Taxonomía de Malassezia furfur: estado de La cuestión. **Revista Iberoamericana de Micología.** v.14, p. 147-49, 1997.

BALWADA, R. P.; JAIN, V. K.; DAYAL, S. A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology.** v.62, p. 298-300, 1996.

BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO J. L.; SCHAFFER, J. Dermatologia. Elsevier, 2015 3^o edição

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Dep. de Atenção Básica. Área técnica de Dermatologia Sanitária. Caderno de Atenção Básica N 9. Brasília,DF 1^a edição. p. 75 (Série A. Normas e Manuais Técnicos N 174), 2002.

BRENNER, M. F. et al. Acne: um tratamento para cada paciente. **Revista de Ciências Médicas**, v.15, p. 257-266, 2006.

CAMARGO, S. C. et al. Tratamento de tinha versicolor com aplicação tópica do óleo essencial de Cymbopogon citratus (DC) Stapf - estudo terapêutico piloto. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** v. 88, p. 386-390, 2013.

CARVALHO, R. S. P. Fotossuscetibilidade e predisposição à pitiríase versicolor. Dissertação (mestrado em Medicina Tropical) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade federal de Pernambuco, 1998. 115p.

CHOPRA, V.; JAIN, V. K. Comparative Study of Topical Terbinafine and Topical Ketoconazole in Pityriasis Versicolor. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology**. v. 66, p. 299-300, 2000.

CORRÊA, D. A. S. Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) Biblioteca Digital da UFMG, 2012. Disponível em: <<http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/716M.PDF>>. Acessado em 13 fev 2018.

CRESPO, E. V.; DELGADO, F. V. Malassezia species in skin diseases. **Current Opinion in Infectious Diseases**. v. 15, p. 133-142, 2002.

CRIADO, P. C. Micoses superficiais e os elementos da resposta imune. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v 86, p. 726-731, 2011.

CUCÉ, L. C. Gallo A. N. F. Cetoconazol a 2% creme no tratamento da tinea pedis. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v.62, p. 217-220, 1987.

DI FONZO E. M., MARTINI P; MAZZATENTA C; LOTTI L.; ALVINO S. Comparative efficacy and tolerability of Ketomousse (ketoconazole foam 1%) and ketoconazole cream 2% in the treatment of pityriasis versicolor: results of a prospective, multicentre, randomised study. **Mycoses** 51(6): 532-5, 2008.

DRAGO, L. et al. Management of mycoses in daily practice. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**. v.152, 6 p.642-650,2017

FAWAD, M.; AMER, E.; KHALID, E. Determination of cost effective topical therapy for pityriasis versicolor. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**. v.18, p. 159-164, 2008.

FILGUEIRA, A. L.; ASSIS, T. L.; AZULAY, R. D. Cetoconazol no tratamento da pitiríase versicolor por 10 dias. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 62, p. 119-123, 1987.

FRAMIL, V. M. S. et al. Tinha versicolor circinada: isolamento de *Malassezia sympodialis* - Relato de caso. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 85, p. 227-228, 2010.

FRAMIL et al. Novos aspectos na evolução clínica da tinha versicolor. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 86, P. 1135-1140, 2011.

FURTADO, M. S. S.; CORTÊZ A. C. A., FERREIRA J. de A. Pitiríase versicolor em Manaus, Amazonas - Brasil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 72, p. 349-351, 1997.

GADELHA et al. Tinha versicolor: importância da localização folicular da malassezia furfur. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.50, p. 203-213, 1975

GIROIS, S. B.; CHAPUIS, F; DECULLIER, E.; REVOL, B. G. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infection: review and meta-analysis. **Europe Journal of Clinical Microbiology** □ **Infectious Diseases**, v.24, p. 119-130, 2005.

GOBBATO A.A, BABADÓPULOS T, GOBBATO CA, ILHA J de O, GAGLIANO-JUCÁ T, De NUCCI G. A randomized Double-blind, non-inferiority Phase II trial, comparing dapaconazole 2 % cream with ketoconazole 2 % cream intreatment of Pityriasis versicolor. **Expert Opinion Investingational Drugs**. 2015, 24(11): 1399-407, 2015.

GOLDSTEIN G. B.; GOLDSTEIN O, 2013. A. Tinea versicolor. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tinea-versicolor-pityriasis-versicolor>. Acesado em 04 ago 2013.

GHOSH, S.K. et al. Pityriasis versicolor: a clinicomycological and epidemiological study from a tertiary care hospital. **Indian Journal of Dermatology**. v. 53, p. 182-185, 2008.

GUÉHO, E. et al. The role malassezia species in the ecology of human skin as pathogens. **Medical Mycology**. v. 36, p. 220-229, 1998.

GUILLOT J. et al. Identification of *Malassezia furfur* species. A practical approach. **Journal of Medical Mycology**. v.6, p.103-110, 1996.

GUPTA, K. A.; FOLEY, A. K. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. **Journal of Fungi**. v. 1, p. 13-29, 2015.

HAFEZ, M.; EL-SHAMY, S. Genetic susceptibility in pityriasis versicolor. **Dermatologica** v.171, p. 86–88, 1985.

HAMMADI, A. A.; SMAILY, A. A.; SAMEER, A. A.; RAMADURAI R.; JAIN, R.; GRANT, M. L.; MUGHAL, T. Topical, biological and clinical challenges in the management of patients with acne vulgaris. **Sultan. Qaboos University Medical Journal**, 16(2) 152-160, 2016.

HE, S. M. et al. The genetic epidemiology of tinea versicolor in China. **Mycoses**. v.51, p. 55-62, 2008.

HEIDRICH, D. et al. Sixteen years of pityriasis versicolor in metropolitan area of Porto Alegre, southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 57, p. 277-280, 2015.

IBIAPINA, C. da C. et al. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 34, p. 230-240, 2008.

INGORDO V1, NALDI L, COLECCHIA B et al. Prevalence of pityriasis versicolor in young Italian sailors. **British Journal of Dermatology**. v. 149, p. 1270-1272, 2003.

INGHAM, E.; CUNNINGHAM, A.C. *Malassezia furfur*. Review article. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**. v. 31, p. 265-88, 1993.

JAVIDI, Z.; MALEKI, M.; FATA, A. M., et al. Evaluation of the relationship between pityriasis versicolor and consumption of oral contraceptives. **Iran Journal of obstetrics, gynecology and infertility**, v. 10, p. 113-118, 2007.

JOHNSON, B.A.; NUNLEY, J. R. Treatment of Seborrheic Dermatitis, **American Family Physician Journal**. v. 61, p. 2703-2710, 2000.

KALLINI, J.R.; RIAZ, F.; KHACHEMOUNE, A. Tinea versicolor in dark-skinned individuals. **Internacional Journal Dermatology**. v. 53, p. 137-141, 2014.

KAUR, I. et al. Oral ketoconazole in tinea versicolor. **Indian Journal of Dermatology**. v.57, p. 157-158, 1991.

KAUR J., SEAHGAL K.V.; GUPTA A. K.; SINGH P. S. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. **International Journal of Applied Basic Medical. Research**. 5(2): 106-110,2015.

KLIGMAN, A. M.; LEYDEN, J.J.; STEWART, R. New users for benzoil peroxide a broad-spectrum antimicrobial agente. **Internacional Journal of Dermatology**. v.16, p. 413-417, 1977.

LACAZ C. S. Micologia médica- Revisão histórica-importância e novas perspectivas. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.58, p. 33-36, 1983.

LANGE, D.S. et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v.39, p. 944-950, 1998.

LICHTENBERGER, R. et al. Navarini, Genetic architecture of acne vulgaris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 31, p. 1978-1990, 2017.

LIU J., WARSHAW, E.M. Allergic contact dermatitis from ketoconazole. **Cutis** 94(3): 112-4, 2014.

LOOKINGBILL et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide and vehicle gel combined results of two

double-blind investigations. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v.37, p. 590-595, 1997.

MAHENDRA, K. R.; SONALI, W. Tinea Versicolor - An Epidemiology. **Journal of Microbial & Biochemical Technology**. v.1, p. 51-56, 2009.

MAYSER P.A. , PREUSS J . Pityriasis versicolor : new aspects of an old disease. **Der Hautarzt Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete**. v. 63, p. 859-67, 2012.

MARASCHIN et al. Infecções causadas por malassezia novas abordagens. **Saúde Santa Maria**. v.34, p. 4-8, 2008.

MELSKI, J.W. et al. Topical therapy for acne. **New England Journal of Medicine**. v.302, p. 503-506, 1980.

MENEZES, A. M. B. et al. C. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 18, p. 204-213, 2015.

MIDGLEY, G. et al. Morphological variation in malassezia furfur and its significance in pityriases versicolor in: Dimorphic fungi in biology and medicine. New York Plenum press, 267-77, 1993. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4615-2834-0#editorsandaffiliations>. Acessado em: 13 fev 2018.

MONTEIRO, E.O. Tratamentos para acne tópicos, sistêmicos e outros. **Revista Brasileira de Medicina**. v.68, p. 4-14, 2013

MORAIS, P. M.; CUNHA, M. G. S.; FROTA, M. Z. M. Aspectos clínicos de pacientes com tinea versicolor atendidos em um centro de referencia em Dermatologia Tropical na cidade de Manaus (AM), Brasil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 85, p. 797-803, 2010.

NAGPAL, V. B.; JAIN, V. K.; AGGARWAL, K. Comparative study of oral and topical ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. **Indian Journal of Dermatology Venerology and Leprosy**. v. 60, p. 287-8, 2004.

NETO, J. X. S. Purificação, caracterização bioquímica e atividade contra *Candida* spp. de uma nova proteína ligante à quitina de sementes de Moringa olifeira LAM [Dissertação] [Fortaleza] Universidade Federal do Ceará; 2015, 105p.

NGUYEN T. A.; EICHENFIELD L. F. Profile of clindamycin phosphate 1,2% benzoyl peroxide 3,75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris **Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology**. 2015; 8: 549–554.

OLIVEIRA, J. R.; MAZOCCO, V. T.; STEINER D. Tinha versicolor. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.77, p. 611-18, 2002.

ÖZGEN, Z.Y.; GÜRBUZ, O. A randomized, double-blind comparison of nadifloxacin 1 % cream alone with benzoyl peroxide 5% lotion in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. **Marmara medical journal**. v.26, p. 17-20, 2013.

PETRY, V et al. Identification of *Malassezia* yeast species isolated from patients with pityriasis versicolor. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, p. 803-6, 2011.

PRESTIA, A. E. Topical benzoyl peroxide for the treatment of tinea versicolor. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v.9, p. 277-278, 1983.

RAO, G. S.; KURUVILLA, M.; KUMAR, P. et al. Clinico-epidermiological studies on tinea versicolor. **Indian Journal of Dermatology Venerology and Leprosy**. v. 68, p. 208-209, 2002.

ROCHA, M.A.; BAGATIN, E. Skin barrier and microbiome in acne. **Archives of Dermatological Research**. 2017. doi: 10.1007/s00403-017-1795-3.

ROSEN, T. Tinea versicolor and candidiasis: practical tips of avoiding. *Consultant* n. 29 v 8, 46, august 1989. Disponível em: <
<http://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA7889047&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=00107069&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>>. Acessado em: 12 fev 2018.

ROSEN, T. Tinea versicolor and candidiasis: an update on topical and systemic therapy. *Consultant* n 37 v. 6, 1558, jun 1997. Disponível em: <
<http://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA19934508&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=00107069&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>>. Acessado em: 12 fev 2018.

SAGRANSKY, M.; YENTZER, B. A.; FELDMAN S. R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. **Expert Opinion Pharmacotherapy** 10(5):2555-62, 2009.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. Micoses superficiais In: *Dermatologia*. 3.ed, São Paulo: Artes Médicas,, p.713-715, 2008.

SAMPAIO A.L.B. et. al. Dermatite seborreica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.86, p.1061-1074, 2011.

SANTANA, J. O.; AZEVEDO, F. L.; CAMPOS FILHO, P. C. Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.88, p. 216-221, 2013.

SANTOS, I. B. et. al. Estudo multicêntrico com cetoconazol 2 % creme no tratamento de dermatofitoses e tinea versicolor. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.63, p. 381-384, 1988.

SANTOS J. et al. Eficácia da combinação tópica de peróxido de benzoíla 5% e clindamicina 1% para o tratamento da hipomelanose macular progressiva: um estudo randomizado duplo-cego, placebo controlado. **Anais Brasileiros Dermatologia** v.86, p. 50-54, 2011

SAVIN R. C., HORWITZ S.C. Double-blind comparison of 2 % Ketoconazole cream and placebo in treatment of tinea versicolor. **Journal of the American Academy of Dermatology.** v. 15, p. 500-503, 1986.

SHIT, W. et al. Roles of adapalene in the treatment of pityriasis versicolor. **Dermatology.** v. 224, p. 184-188, 2012.

SITTART, J. A. S.; COSTA, A.; BRENNER, M. F.; FOLLADOR, Ivonise; ABULÁFIA A. L.; CASTRO L. C. M. Estudo multicêntrico para análise da eficácia e segurança da combinação de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoíla 2,5%. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** 2015;90(6 Supl 1):S01-15.

SWINYER, L. J. et al. Ketoconazole gel 2% in treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis. **Cutis.** v. 79, p. 475-82, 2007.

TOYODA, M; MOROHASHI, M. Pathogenesis of acne. **Medical Electron Microscopy.** v. 34, p. 29-40, 2001.

TROPE, B. M.; ASSIS, T. L.; MARQUES, A. S. Tinha versicolor-Atualização bibliográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** v.67, p.159-165, 1992.

TUCKER R.; SHENARZ W. The role benzoyl peroxide in the manegement of acne vulgaris. *The Pharmaceutical Journal* 279: 48-53, 2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. Hospital das Clínica. Coordenação de Farmácia. Guia de interações medicamentosas. Goiana, GO, 2011. 40p. Disponível em: <https://farmacia hc.ufg.br/up/734/o/Guia_de_Interacoes_Medicamentosas.pdf?1409055761> Acessado em: 02 fev 2018.

VIVES, R.; VALCAYO, Y. A. Tratamiento de La pitiriasis versicolor. **Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria.** v.9, p. 110-118, 2002.

ZAITZ, C.; RUIZ, L. R. B.; SOUZA, V. M., Dermatoses associadas às leveduras do gênero *Malassezia*. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 75, p. 129-142, 2000.

10. APÊNDICES:

10.1 Caso - controle avaliando fatores de risco para tinea versicolor em maiores de 18 anos atendidos em duas unidades de saúde da região metropolitana do Recife.

Tárcio dos Santos, MD^{a,b,c}; Luciana Romaguera, MD, PhD^{b,d}, Ricardo Ximenes, MD, PhD^e.

- a. Centro de Estudos Dermatológicos do Recife (CEDER). Hospital Santo Amaro, Santa Casa de Misericórdia do Recife. Avenida Cruz Cabugá, 1563, Santo Amaro, Recife-PE, Brasil. CEP: 50.040-000.
- b. Policlínica Clementino Fraga. Rua Japarutuba, 260, Vasco da Gama, Recife - PE, Brasil. CEP: 52280-510
- c. Policlínica São Benedito. Rua Dunas, São Benedito, Olinda - PE, Brasil. CEP: 53270-380
- d. Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil. CEP: 50.670-901.
- e. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco. Hospital das Clínicas, bloco A, térreo. Avenida Professor Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil. CEP: 50.670-901.

Corresponding author: Tárcio dos Santos Pereira.

Address: Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Hospital das Clínicas, bloco A, térreo. Avenida Professor Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil. CEP: 50.670-901.

Email: tarciotito@hotmail.com

Present/permanent address: Rua das pernambucanas, 315/903, Graças, Recife-PE, Brasil. CEP: 52011-010. Fone: 55 (81) 3429 4719 / 55 (81) 99152 0485.

Email dos outros autores:

Luciana Romaguera: luromaguera@hotmail.com

Ricardo Ximenes: raaximenes@uol.com

Financiamento (Funding)

Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Número de palavras: 2437 (de introdução até conclusão)

Número de referências: 25

Número de tabelas: 3

RESUMO.

Introdução- Existem poucos estudos analíticos publicados sobre condições apontadas como fatores de risco para *tinha versicolor* (TV), sendo estes importantes para determinar associação destas condições com TV, auxiliando o tratamento e a prevenção de recidivas.

Objetivo- Avaliar se antecedente de TV, fatores biológicos, hábitos e fatores ambientais constituem fatores de risco para TV.

Métodos- Estudo caso-controle de pacientes com 18 anos ou mais atendidos em ambulatórios de dermatologia de Recife e Olinda, nordeste do Brasil. Para cada caso com TV (exame físico e pesquisa direta positiva) foram recrutados dois controles com enfermidade não relacionada à *Malassezia*. Foram excluídos pacientes que referissem imunossupressão, diabetes e uso de antimicótico. Os participantes responderam a questionário, cujos resultados foram analisados pelo Stata versão 12.

Resultados- 534 pacientes foram selecionados: houve 51 recusas e 42 exclusões, restando 441 participantes: 147 casos e 294 controles. Houve associação estatisticamente significativa entre TV e sexo masculino (OR:2,27 IC95%: 1,38-3,73 $p<0,01$ e TV e antecedente pessoal de TV (1-2 episódios: OR:2,16 IC95%: 1,31-3,58 $p<0,003$. 3-4 episódios: OR: 8,23 IC95%: 4,69-14,5 $p<0,001$).

Conclusão- No presente estudo, antecedentes de TV e ser do sexo masculino constituíram fatores de risco para *tinha versicolor*.

Principais achados (Highlights):

- No presente estudo avaliou-se 441 pacientes: 147 casos e 294 controles.
- Estudou-se de forma analítica fatores de risco para tinha versicolor (TV).
- Sexo masculino e antecedente de tinha versicolor foram fatores de risco para TV.

Palavras chave- Tinha versicolor, fatores de risco, recidivas.

Abreviações: TV, tinha versicolor; ACO, anticoncepcional oral; SUS, sistema único de saúde.

5. Introdução

A tinha versicolor (TV) recidiva com frequência¹. Fatores como diabetes, uso de imunossupressores, clima tropical, imunodeficiências, sexo, idade, uso de anticoncepcional oral (ACO), excesso de hidratação e predisposição genética [1-6] são citados na literatura como possíveis fatores de risco para TV. Umidade e temperatura elevada também são citadas como gatilho para que a *malassezia* assuma sua forma patogênica [7]. Oliveira menciona que a *Malassezia* parece ser oportunista, mas que os fatores que aumentam a susceptibilidade ainda não estariam completamente definidos [8].

Na literatura pesquisada encontraram-se poucos estudos analíticos sobre fatores de risco para TV: Ingordo et. al., em um estudo de prevalência, examinou 1024 marinheiros e encontrou 22 (2,1%) casos de TV, cujos dados foram analisados como um estudo caso-controle comparando os indivíduos com e sem TV e observou a chance 8,7 vezes maior de ter TV entre aqueles que tinham história pessoal prévia [9]. Neste mesmo estudo não se observou associação entre TV e hiper-hidrose, prática de esportes, marcha e uso da piscina [9]. Outro estudo, feito por Javidi et. al., avaliou o uso de anticoncepcional oral (ACO), morar na área urbana ou rural e história familiar de tinha versicolor [10] e observou associação apenas com

história familiar. He et. al. realizaram um estudo genético onde encontraram um início mais precoce de TV entre os homens com história familiar positiva de TV [5].

O sexo biológico dentre os pacientes acometidos com TV apresenta uma variação quanto à predominância. Alguns estudos demonstraram mais casos do sexo masculino [3,4,11,12], enquanto outros observaram mais casos do sexo feminino [13,14]. Dentre estes, o de He et al., o único com componente analítico, pareou casos e controles por sexo, não permitindo assim a sua análise. Desta forma, fica claro que a associação entre sexo biológico e TV carece de melhor elucidção.

Considerando-se a escassez de trabalhos analíticos e o conhecimento ainda limitado sobre vários fatores, justifica-se a realização de novos estudos. O presente estudo propõe-se, portanto, a utilizar um desenho de caso-controle para avaliar fatores que são citados na literatura como associados à TV, mas cujo conhecimento foi baseado em estudos descritivos.

O objetivo do presente estudo foi avaliar de forma analítica, variáveis que em sua maioria, somente foram estudadas de forma descritiva.

6. Materiais e métodos

Trata-se de um estudo caso-controle. Foram selecionados como casos de TV, pacientes apresentando exame físico compatível com esse agravo (mancha hipercrômica, hipocrômica ou eritematosa bem delimitada) e pesquisa direta positiva pela técnica de Jarbas Porto (a presença da imagem da *Malassezia* em cachos de uva, também descrita como imagem "almondegas e espaguete," caracteriza o exame positivo, a sua ausência após a leitura de toda a lâmina exame negativo). Para cada caso foram selecionados dois controles atendidos no mesmo ambulatório com doença dermatológica diversa da TV e não relacionada a *Malassezia*. Foram excluídos

pacientes que referissem estar: gestantes, vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vivendo com o vírus linfotrófico da célula T humana (HTLV), diabéticos e usando corticosteróides e imunossupressores.

Para o cálculo amostral foi utilizado o programa EPI Info 7 "STATCALC" considerando o erro alfa de 5 %, o poder do estudo de 80 % e estimando um "Odds Ratio" (OR) de 2. O cálculo amostral foi realizado para as variáveis: asma, rinite alérgica e uso de ACO. As demais variáveis não foram submetidas a cálculo amostral por não ter sido encontrado na literatura pesquisada informação sobre a frequência de expostos na população. Para o cálculo da asma foi utilizado o trabalho Menezes de 2013, que encontrou uma frequência de 12 % de asmáticos na população brasileira com 18 anos ou mais [15], resultando em 194 casos e 388 controles. Para o cálculo da rinite alérgica foi utilizado o trabalho de Ibiapina et. al de 2008, que menciona uma frequência desta doença em 29,6 %, dos adolescentes brasileiros [16], resultando em 114 casos e 228 controles. Para o cálculo do uso de ACO utilizou-se a tese de Silva Correia de 2012, a qual observou que 33,8% das mulheres entre 18 e 49 anos de idade no Brasil, usavam ACO [17], resultando numa amostra de 110 casos e 220 controles.

O estudo foi realizado no ambulatório de dermatologia de duas unidades do Sistema único de Saúde (SUS) da região metropolitana do Recife, no período de 07 de outubro 2015 até 31 de outubro de 2017. A população do estudo incluiu pacientes com 18 anos ou mais. Todos os selecionados foram examinados por um único dermatologista e aqueles selecionados foram convidados a participar do estudo e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os participantes responderam um questionário aplicado pelo pesquisador.

O estudo está inserido no projeto "Ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso tópico de cetoconazol 2% com peróxido de benzoíla 5% isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos no tratamento da pitiríase versicolor", que foi

aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 35864914.80000.5208), pareceres: 905.044 e 1.770.033. O projeto foi custeado pelos autores e não recebeu financiamento de agência pública, comercial ou sem fins lucrativos.

Os dados dos questionários foram digitados e analisados através do programa Stata versão 12. Calculou-se o "Odds ratio" (OR) com o respectivo intervalo de confiança e o valor de p da associação entre cada um dos potenciais fatores de risco e o desfecho (TV). As variáveis que na análise univariada apresentaram um valor de $p < 0,20$ na associação com o desfecho, foram introduzidas no modelo multivariado. Permaneceram no modelo multivariado de regressão logística múltipla aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$.

7. Resultados

Para o grupo dos casos foram elegíveis 204 pacientes. Destes 32 não quiseram participar do estudo (sendo o medo do termo de consentimento livre e esclarecido o principal motivo da recusa) e 25 foram excluídos (5 por já se encontrarem em uso de medicação para micoses superficiais, 7 por referirem diabetes e 13 porque não tiveram o diagnóstico confirmado pela pesquisa direta). Para o grupo dos controles foram elegíveis 329 pacientes. Destes 19 se recusaram a participar (o fato de não saber ler e ter medo de assinar o termo de consentimento livre esclarecido foi o principal motivo de recusa) e 16 foram excluídos (9 por referirem diabetes, 1 por estar em uso de metotrexato, 1 por estar vivendo com HIV e 5 por doença relacionada a *Malassezia*: 1 por papulose confluenta e reticulada de Gourgerrou e Carteaud e 4 por dermatite seborreica). Participaram então do estudo 441 pacientes, sendo 147 casos e 294 controles (tabela 1).

Foram observados 99 casos do sexo feminino e 48 casos do sexo masculino. Ser do sexo masculino mostrou associação com TV estatisticamente significativa tanto na análise univariada (tabela 1) como na multivariada (tabela 3).

História pessoal prévia de TV apresentou associação estatisticamente significativa com TV (tabela 1). Categorizando esta variável por número de episódios, tanto os pacientes com 1 a 2 episódios anteriores, quanto os com 3 ou mais episódios anteriores mostraram associação com TV, sendo esta associação mais importante nos indivíduos com 3 ou mais episódios (tabela 3).

Episódio de TV no ano anterior resultou em uma associação estatisticamente significativa na análise univariada (tabela 2). Porém, esta variável não permaneceu no modelo multivariado pelo fato de estar contida nas variáveis: história pessoal prévia de TV e número de episódios anteriores de TV.

8. Discussão

Nesse estudo de caso-controle, portanto de caráter analítico e com um número de participantes adequado ao objetivo proposto, foram identificados como fatores de risco para TV as seguintes variáveis: sexo biológico e história pessoal prévia de tinha versicolor.

No presente estudo observou-se que ser do sexo masculino constitui fator de risco para TV. Filgueira mencionou dentre as explicações possíveis para recidivas, a predisposição genética e a secreção sebácea [18]. A questão genética quanto à TV ainda precisa ser esclarecida [3], não se sabe se há alguma herança ligada ao sexo. Oliveira cita como fatores predisponentes para TV mudanças hormonais e aumento da produção de sebo [8]. Sabe-se que os andrógenos estimulam a glândula sebácea [8] a um aumento da produção de sebo [19,29]

dentro do folículo piloso [21,22]. É possível que o nível mais elevado de andrógenos no sexo masculino resulte em uma maior produção de gorduras, favorecendo assim a TV, pois a *Malassezia* é lipofílica. Estes resultados corroboram os achados de Heindrich et al., que atribuem uma maior prevalência da TV em homens à maior atividade sebácea no sexo masculino [1] e de He e et al., que citam que a atividade hormonal especialmente dos andrógenos pode ser um importante fator predisponente para TV [5].

A história pessoal prévia de TV é frequentemente citada entre os pacientes com esta afecção dermatológica. No presente estudo observou-se uma associação de história prévia com TV, tendo este fator sido referido por 75,5 % dos casos, número superior ao observado por Gosh et al. em pacientes com TV (48,18%) [3] e por He et al. em estudo com componente analítico (21,1%) [5].

Observou-se ainda que quanto maior o número de episódios anteriores de TV, maior a magnitude da associação. É possível que o número maior de repetições favoreça maior atenção à existência deles, tornando menor o risco de um viés de informação pelo esquecimento dos episódios. Ou seja, quem apresentou TV mais vezes tem menor probabilidade de esquecer que teve a doença. Ingordo em 2003, em um estudo de prevalência, referiu uma associação significativa entre TV ativa e história pessoal prévia de TV (OR = 8,7 IC 95% 3,3-21,5), tendo este sido o único fator associado identificado no seu estudo, não tendo sido observada associação entre TV e hiper-hidrose, marcha, prática de esportes e o uso da piscina [9].

Outra variável no presente estudo que também apresentou associação com TV foi história prévia de TV no ano anterior. Por estar contida na variável número de episódios anteriores, esta não permaneceu no modelo de análise multivariada. Na literatura pesquisada foram observados relatos de que a TV após tratada e curada tende a recidivar em 60% dos casos após 1 ano [11,12,22,23], o que é compatível com os dados do presente estudo. Entre os

fatores responsáveis pelas recidivas são citados a permanência dos fatores de risco e a presença da *Malassezia* nos folículos pilosos [11,23].

A história familiar foi mais frequente nos casos (68,9%) do que nos controles (51,3%) no presente estudo, porém não houve associação estatisticamente significativa. Javidi em 1992 em estudo realizado no Irã observou uma forte associação entre história familiar e TV, particularmente entre os parentes de primeiro grau.

Hafez e El-Shamy em estudo genético mencionaram que a suscetibilidade genética a TV parece ser de herança multifatorial (genético-ambiental), e não decorrente de alterações de um único gene [6]. Os fatores ambientais e socioculturais são diferentes quando comparados Irã (estudo de Javidi) e Brasil (presente estudo). As mulheres brasileiras andam menos cobertas que as iranianas e estão mais expostas ao sol, o que gera contraste entre a pele normal que bronzeia e a pele acometida pelo fungo que não bronzeia, tornando as lesões de TV mais perceptíveis por terceiros. No Irã, onde a pele das mulheres é menos visível, é razoável a hipótese de que a TV é menos percebida por terceiros e a informação referida se torna mais importante que a visualizada. Como é mais comum comentários sobre doenças pessoais, é possível que os casos ao comentarem sobre sua doença com parentes, tenham tido mais acesso a informação da presença da doença em seus parentes que os controles, e isto pode ter interferido no resultado.

No presente estudo observou-se uma frequência de uso de anticoncepcionais orais (ACO) de aproximadamente 12%, semelhante para os casos e controles. Este resultado foi compatível com o estudo de Javidi et al., que obteve uma frequência de uso de ACO em torno de 24%, também semelhante para casos e controles [10]. Os autores mencionaram que os anticoncepcionais orais quando constituídos por combinação de estrógeno e progesterona com baixas propriedades androgênicas, reduziriam a secreção de sebo na unidade pilosebácea, portanto poderiam ter um efeito protetivo para *tinha versicolor* [10], o que não foi observado no

presente estudo. Para o uso de anticoncepcional injetável, encontrou-se no presente estudo a proporção de 12,1% entre os casos e 9,8%, entre os controles, não sendo a associação estatisticamente significativa (tabela 1).

Com relação ao uso de hidratante com frequência, observou-se este hábito em 36% dos casos e em 44,2% dos controles. Embora, em teoria, a pele com maior umidade provocada pela hidratação produza um microclima mais favorável ao crescimento fúngico, o estudo não demonstrou esta associação.

Trabalhar exposto ao sol não apresentou associação com TV (tabela 1). Foi encontrada na literatura pesquisada uma tese de mestrado da Universidade Federal de Pernambuco [25] que também não observou associação entre ocupações expostas ao sol e TV.

Quanto às questões respiratórias, rinite foi relatada em 32% e asma em 34% dos casos, e nenhuma das duas resultou em associação com TV. É necessário comentar que quanto à asma, o número de pacientes não atingiu o cálculo amostral de 194 casos.

8.1 Limitações do estudo

O tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para a avaliação de algumas variáveis, principalmente aquelas para as quais não se dispunha na literatura de informações adequadas para uma estimativa. Pode ter havido um viés de informação com relação as variáveis cuja resposta teriam um certo grau de subjetividade (por exemplo, trabalhar em lugar quente). Com relação à asma, uma amostra de maior tamanho é necessária para maior valor interno e externo das inferências sobre esta variável. Não foi realizado cálculo amostral para as variáveis: uso de hidratante, trabalhar em local quente, trabalhar em local exposto ao sol e uso de anticoncepcional, por não terem sido encontradas na literatura pesquisada informações sobre o percentual dos expostos envolvidos.

8.2 Conclusões

Ser do sexo masculino e ter história pessoal prévia de tinea versicolor constituíram fatores de risco para TV, não sendo estes fatores passíveis de remoção para prevenção de recidivas após o tratamento. O presente estudo não demonstrou associação significativa entre TV e as demais variáveis avaliadas, a maioria citada na literatura como fator de risco para TV.

8.3 Recomendações

Sugere-se um estudo do tipo caso-controle comparando os níveis de andrógenos, para avaliar se o maior nível destes está associado a TV. Outra sugestão de pesquisa seria verificar se a persistência da *Malassezia* em seu estado patógeno no interior do folículo piloso, após o término do tratamento, estaria associada à recidiva.

Agradecimentos

As Secretarias de Saúde de Recife e Olinda e aos gestores e colegas das Policlínicas Clementino Fraga e São Benedito pelo apoio a realização deste estudo. Aos pacientes que participaram, sem os quais o estudo não seria possível.

Referências

- [1] D. Heidrich, T.C. Daboit, C.D. Stopiglia, C.M. Magagnin, G.Vetoratto, T.G. Amaro et al., Sixteen years of pityriasis versicolor in metropolitan area of Porto Alegre, southern Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo (57) 2015 277-280.
- [2] J.R. Kallini, F. Riaz, A. Khachemoune, Tinea versicolor in dark-skinned individuals, Int. J. Dermatol. (53) 2014 137–141.

- [3] S.K. Ghosh, S.K. Dey, I. Saha, J.N. Barbhuiya, A. Ghosh, A.K. Roy, Pityriasis versicolor: a clinicomycological and epidemiological study from a tertiary care hospital, *Indian J. Dermatol.* (53) 2008 182-185.
- [4] G.S. Rao, M. Kuruvilla, P. Kumar, V. Vinod, Clinico-epidermiological studies on tinea versicolor, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* (68) 2002 208-209.
- [5] S.M. He, W.D. Du, S. Yang, S.M. Zhou, W. Li, J. Wang et al, The genetic epidemiology of tinea versicolor in China, *Mycoses* (51) 2008 55-62.
- [6] M. Hafez, S. el-Shamy, Genetic susceptibility in pityriasis versicolor, *Dermatologica* (171) 1985 86-88.
- [7] K. G. Aditya, A. F. Kelly, Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor, *J. Fungi* (1) 2015 13-29.
- [8] J.R. Oliveira, V.T. Mazzoco, D. Steiner, Pitiríase versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (77) 2002 611-618.
- [9] V. Ingordo, L. Naldi, B. Colecchia, N. Licci, Prevalence of pityriasis versicolor in young Italian sailors, *Br. J. Dermatol.* (149) 2003 1270-1272.
- [10] Z. Javid, M. Maleki, A. M. Fata, Y. Nahidi, Evaluation of the relationship between pityriasis versicolor and consumption of oral contraceptives, *Iran. J. Obst. Gynecol. Infer.* (10) 2008 113-118.
- [11] V. M. Framil, M. S. Melhem, M. W. Szeszs, C. Zaitz, New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (86) 2011 1135–1140.
- [12] P. M. Morais, M. da G. Cunha, M. Z. Frota, Clinical aspects of patients with pityriasis versicolor seen at a referral center for tropical dermatology in Manaus, Amazonas, Brazil, *An. Bras. Dermatol.* (85) 2010 797–803.

- [13] V. Petry, F. Tanhausen, L. Weiss, T. Milan, A. Mezzari, M. B. Weber, Identification of *Malassezia* yeast species isolated from patients with pityriasis versicolor, *An. Bras. Dermatol.* (86) 2011 803-806.
- [14] J. O. Santana, F. L. Azevedo, P.C. Campos Filho, Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA, Brazil, *An. Bras. Dermatol.* (88) 2013 216-221.
- [15] A. M. B. Menezes, F. C. Wehrmeister, B. Horta, C. L. Szwarcwald, M. L. Vieira, D. C. Malta, Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013, *Rev. Bras. Epidemiol.* (18) 2015 204-213.
- [16] C. da C. Ibiapina, E. S. Sarinho, P. A. Camargos, C. R. Andrade, A. A. da Cruz Filho, Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment, *J. Bras. Pneumol.* (34) 2008 230-240.
- [DATASET] [17] D. A. S. Corrêa, Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico, Biblioteca Digital da UFMG, 2012. <http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/716M.PDF>.
- [18] A. L. Filgueira, T. L. Assis, R. D. Azulay, Treatment of pityriasis versicolor by ketoconazol during 10 days, *An. Bras. Dermatol.* (62) 1987 119-123.
- [19] M. Toyoda, M. Morohashi, Pathogenesis of acne, *Med. Electron. Microsc.* (34) 2001 29-40.
- [20] R. Lichtenberger, M. A. Simpson, C. Smith, J. Barker, A. A. Navarini, Genetic architecture of acne vulgaris, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (31) 2017 1978-1990.
- [21] M.A. Rocha, E. Bagatin, Skin barrier and microbiome in acne, *Arch. Dermatol. Res.* 2017. doi: 10.1007/s00403-017-1795-3.
- [22] Maraschin et al., Infecções causadas por *Malassezia*: novas abordagens, *Saúde Santa Maria* (34) 2008 4-8.

[23] Gadelha et al., *Tinha versicolor: importância da localização folicular da malassezia furfur*, An. Bras. Dermatol. (50), 1975 203-213.

[24] C. Zaitz, L. R. B. Ruiz, V. M. de Souza, *Dermatosis associated with yeasts from Malassezia genus*, An. Bras. Dermatol. (75) 2000 129-142.

[DATASET][25] R. S. P. Carvalho, *Fotossuscetibilidade e predisposição à pitiríase versicolor*. Biblioteca da Universidade Federal de Pernambuco, 1998, Resultados não publicados.

Tabela 1. Análise univariada da associação entre fatores de risco biológicos, ambientais e hábitos de vida com *tinha versicolor*.

Fatores de risco	Caso (n = 147)	Controle (n = 294)	OR (IC95%)	p-valor
Idade: média ± dp	38,8 ± 14,0	38,6 ± 13,6	1,00 (0,98 – 1,02)	0,877
Sexo				
Feminino	99 (67,3%)	244 (83%)	Referência	-
Masculino	48 (32,7%)	50 (17%)	2,37 (1,50 – 3,74)	<0,001
Trabalha exposto ao sol				
Não trabalha	64 (43,5%)	148 (50,3%)	Referência	-
Trabalha não exposto ao sol	36 (24,5%)	71 (24,2%)	1,17 (0,71 – 1,93)	0,530
Trabalha exposto ao sol	47 (32,0%)	75 (25,5%)	1,45 (0,91 – 2,31)	0,120
Trabalha em local quente				
Não trabalha	64 (43,5%)	148 (50,3%)	Referência	-
Local de trabalho não é quente	34 (23,1%)	56 (19,1%)	1,40 (0,84 – 2,35)	0,199
Local de trabalho é quente	49 (33,3%)	90 (30,6%)	1,26 (0,80 – 1,98)	0,321
Uso de hidratante				
Sim	53 (36,0%)	130 (44,2%)	Referência	-
Não	94 (64,0%)	164 (55,8%)	1,41 (0,93 – 2,11)	0,102
Usa anticoncepcional oral				
Não	87 (87,8%)	214 (87,7%)	Referência	-
Sim	12 (12,1%)	30 (12,3%)	0,98 (0,48 – 2,00)	0,950
Não se aplica	48	50	-	-
Usa anticoncepcional injetável				
Não	87 (87,8%)	220 (90,2%)	Referência	-
Sim	12 (12,1%)	24 (9,8%)	1,20 (0,58 – 2,49)	0,625
Não se aplica	48	50	-	-
Tem rinite alérgica				
Não	47 (32,0%)	92 (31,3%)	Referência	-
Sim	100 (68,0%)	202 (68,7%)	0,97 (0,63 – 1,48)	0,885
Tem asma				
Não	111 (75,5%)	230 (75,5%)	Referência	-
Sim	36 (34,4%)	64 (24,5%)	1,17 (0,73 – 1,86)	0,520

dp: Desvio padrão

Tabela 2. Análise univariada da associação entre história pessoal e familiar com tinha versicolor.

Fatores de risco	Caso (n = 147)	Controle (n = 294)	OR (IC95%)	p-valor
História pessoal prévia de TV				
Não	36 (24,5%)	164(55,8%)	Referência	-
Sim	111 (75,5%)	130 (44,2%)	3,89 (2,50 – 6,04)	<0,001
História familiar de TV				
Não	42 (31,1%)	105 (38,7%)	Referência	-
Sim	93 (68,9%)	166 (51,3%)	1,40 (0,90 – 2,17)	0,132
Não sabe informar	12	23	-	-
história de TV no ano anterior				
Nunca teve TV	36 (24,5%)	164 (55,8%)	Referência	-
Não teve ano anterior	70 (47,6%)	123 (41,8%)	2,59 (1,62 – 4,13)	<0,001
Teve TV ano anterior	41 (27,9%)	7 (2,4%)	26,7 (11,1 – 64,3)	<0,001
Episódios prévios de TV				
Nenhum	36 (24,5%)	164 (55,8%)	Referência	-
De 1 a 2 episódios	50 (34,0%)	97 (33,0%)	2,34 (1,43 – 3,86)	0,001
De 3 a 4 episódios	61 (41,4%)	33 (11,2%)	8,42 (4,82 – 14,7)	<0,001

TV=tinha versicolor

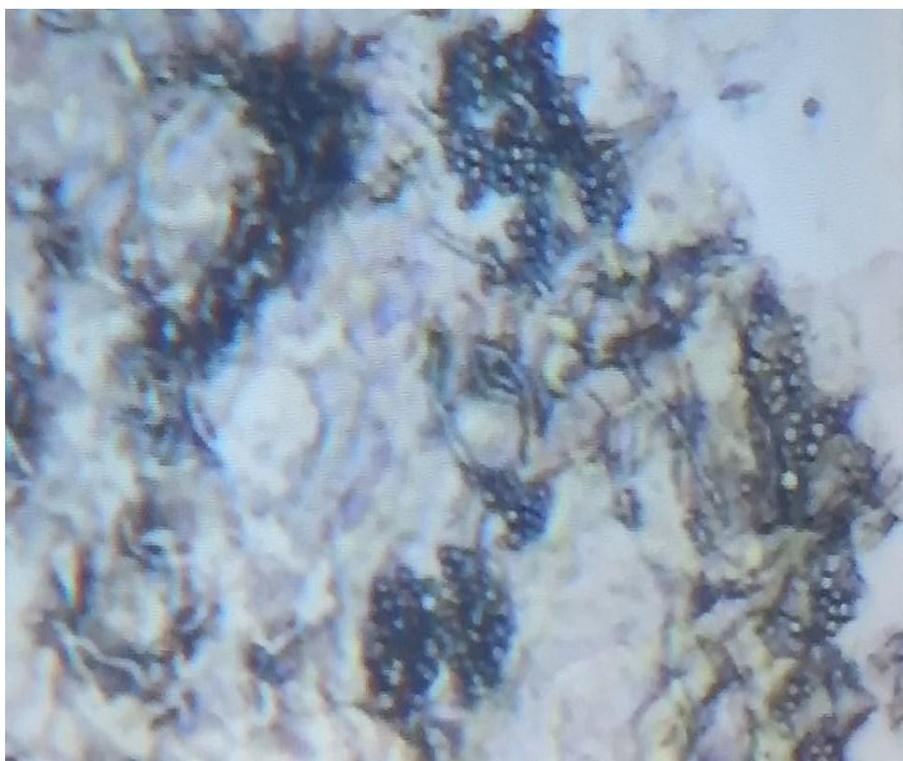
Tabela 3. Análise multivariada dos fatores de risco associados a tinha versicolor.

Fatores de risco	OR(IC95%)	p-valor	OR _{ajustada} (IC95%)	p-valor
Sexo				
Feminino	Referência	-	Referência	-
Masculino	2,37 (1,50 – 3,74)	<0,001	2,27 (1,38 – 3,73)	0,001
Episódios prévios de TV				
Nenhum	Referência	-	Referência	-
De 1 a 2 episódios	2,34 (1,43 – 3,86)	0,001	2,16 (1,31 – 3,58)	0,003
De 3 a 4 episódios	8,42 (4,82 – 14,7)	<0,001	8,23 (4,69 – 14,5)	<0,001

TV=tinha versicolor

ANEXOS

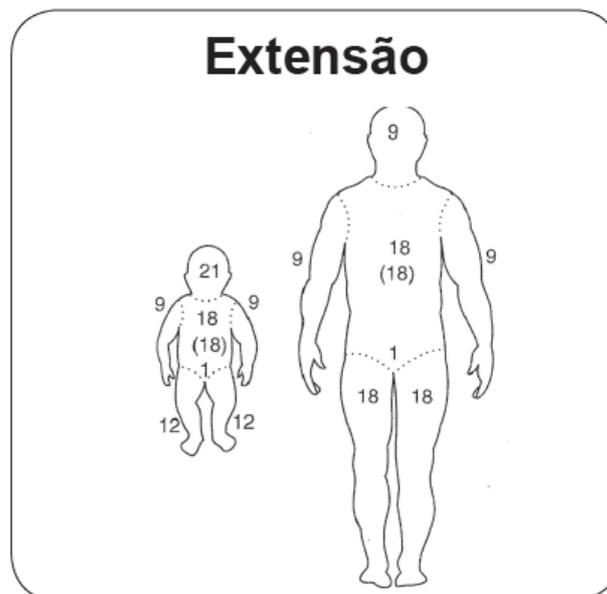
Foto de Pesquisa direta positiva (Técnica de Jarbas Porto)



Regra dos nove de Wallace para queimados

Cartilha para tratamento de emergência de queimaduras do Ministério da Saúde 2012

Figura 1 - Regra dos Nove em criança e adulto



Fonte: GOMES, Dino R.; SERRA, Maria Cristina; PELLON, Marco A. *Trat. Queimaduras: um guia prático*. São José, SC: Revinter, 1997.

Mascaramento das medicações



11.4: Instruções para autores: Journal of Dermatological Science (artigo 2)

GUIDE FOR AUTHORS (RESEARCH PAPERS)

. Introduction

JDS is committed to publishing peer-reviewed dermatological research and reviews. In addition to basic skin research, clinical research is within the scope of JDS when it is informative and wellperformed. For example, JDS accepts submission of extensive clinical trials and retrospective clinical studies. However, studies on simple clinical use of undefined or as yet uncharacterized material are out of the scope of our journal. Research papers, letters to the Editor and review articles are welcomed. All manuscripts must be typed in English and must not be in submission or have been or be published in any other journal. The entire manuscript text should be typed double spaced, including the abstract, footnotes, references, legends and tables, with 3-cm margins. Any changes should not be included in the manuscript file (as tracked changes).

Authors must submit an article submission checklist with their manuscript: Research Paper Review Article Letter to the Editor To download Adobe Reader, click here <http://get.adobe.com/reader/>.

Type of Contribution

Research Papers. Basic and clinical scientific studies should be organized as follows: Title Page (including the name of the corresponding author and their e-mail address), Structured abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Legends, Tables and Figures. All pages should be numbered consecutively starting with the title page as page one. Trade names must have an initial capital; the trivial name for a compound may be used if the formal, chemical name (as established by international convention) is given after the first use.

Letters to the Editor.

Review Articles.

Contact Details for Submission

For inquiries about manuscripts please contact:

JDS Editorial office

Editor-in-Chief, Riichiro Abe
Department of Dermatology
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata
951-8510, Japan
E-mail: jds@med.niigata-u.ac.jp

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Conflict of interest

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. All authors must sign either the JDS Conflict of Interest Disclosure, which can be downloaded from JDS Conflicts.pdf or a statement declaring that the authors do not have any relevant conflicts of interest, which can be downloaded from JDS No Author Conflicts.pdf.

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright-holder. All authors must sign the JDS Author Declaration Form, which can be downloaded from: JDS Author declaration form.pdf.

Author comments to the Editor

Authors should enter their comments to the Editor on the ScholarOne website, including the following information: 1) The manuscript has not been submitted for publication elsewhere. 2) All authors have significantly contributed to the manuscript and all agree with its contents. 3) Authors do not have any relevant financial interests in the findings from this manuscript.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Requirements for clinical research trials

Human subject studies must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or its equivalent. Authors will be asked to upload their IRB approval during the article submission process.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information. Elsevier supports responsible sharing Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online. After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs.
- No open access publication fee payable by authors.

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses: Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND) For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is USD 2750, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>. Green open access Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services) Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier on request. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Microarray and RNA Sequencing Data

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://mc.manuscriptcentral.com/jdermscience>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at

their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.

- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Before approving the initial submission of your manuscript, please review the file size of the PDF created by the system. If the PDF is too large, Editors or reviewers may experience problems downloading it. Methods for reducing the size of the PDF include submitting lower-resolution versions of your figures for the initial submission or reducing the size of items such as the Conflict of Interest, Author Declaration, or Checklist.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the

illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when

preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/journal-of-dermatological-science>
When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plugins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset: [dataset] [5] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

AudioSlides

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to

supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Submission checklist

The following checklists will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

For Research Papers: Original article checklist.pdf

For Review Articles: Review article checklist

For Letters to the Editor: Letter to the Editor checklist

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

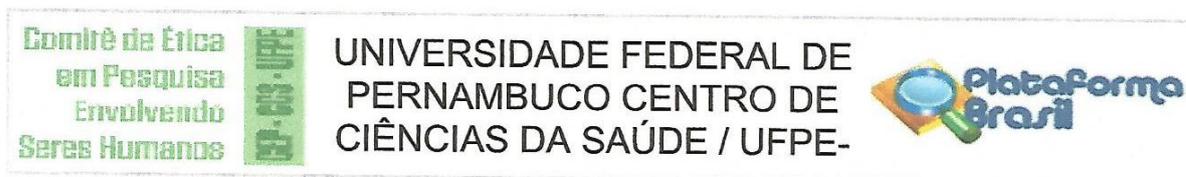
Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive 25 free paper offprints, or alternatively a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO RANDOMIZADO COMPARANDO O USO TÓPICO DE CETOCONAZOL 2% COM PERÓXIDO DE BENZOÍLA 5 % ISOLADAMENTE E CADA UM DESTES ISOLADAMENTE COM A COMBINAÇÃO DE AMBOS NO TRATAMENTO DA PITIRÍASE VERSICOLOR.

Pesquisador: Tarcio dos Santos Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35864914.8.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 832.823

Data da Relatoria: 17/10/2014

Apresentação do Projeto:

Indicado na relatoria inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado na relatoria inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado na relatoria inicial.

Recomendações:

Recomendação:

O TCLE apresentado está adequado em relação aos RISCOS e BENEFÍCIOS, entretanto no projeto em WORD, o TCLE incluído não apresenta os benefícios.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

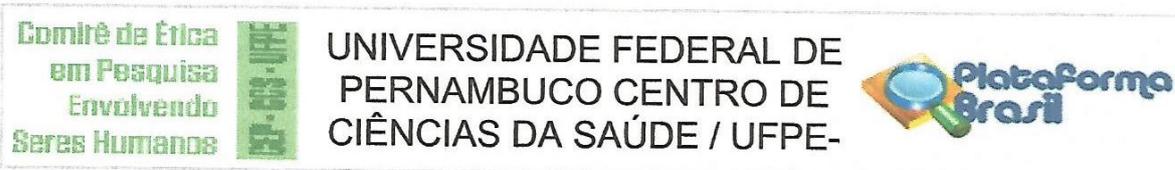
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 832.823

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação" e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado.

RECIFE, 15 de Outubro de 2014

Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.770.033

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de tratamento tópico e de medicações que já são utilizadas isoladamente para o tratamento da pitíriase versicolor os principais efeitos colaterais previsíveis são a dermatite de contato tanto por irritante primário como alérgica. Estes quadros caracterizam-se por eritema (vermelhidão), prurido (coceira) e descamação em casos extremos podem surgir bolhas. O peróxido de benzoíla possui o inconveniente de possivelmente manchar roupas e descoloração dos cabelos.

Benefícios:

Possibilidade de descoberta de uma nova opção de terapêutica tópica com possível maior efetividade quanto a cura , quanto ao número de dias necessário para cura e quanto ao número de recidivas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pacientes diagnosticados clinicamente com pitíriase versicolor, com idade acima de 18 anos, serão convidados a participar do estudo, terão o diagnóstico confirmado por pesquisa micológica técnica de Jarbas Porto e se necessário raspagem mais uso de hidróxido de potássio, posteriormente serão estratificados de acordo com extensão das lesões em leve moderado e intenso e alocados de forma aleatória em grupos de 12 pacientes onde receberão um envelope com a medicação a ser utilizada definida por sorteio prévio. Os pacientes serão acompanhados pelo período de um ano para avaliar as recidivas através de critério clínico e micológico. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação apresentada acha-se de acordo.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.770.033

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_802451 E1.pdf	02/10/2016 17:36:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ajustes.doc	02/10/2016 17:35:39	Tárcio dos Santos Pereira	Aceito
Outros	Carta.docx	02/10/2016 17:26:14	Tárcio dos Santos Pereira	Aceito
Outros	REBEC.doc	29/09/2016 21:33:29	Tárcio dos Santos Pereira	Aceito
Outros	emenda.doc	29/09/2016 21:26:02	Tárcio dos Santos Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO Doutorado corrigido PB 5% PV 14102014.doc	14/10/2014 08:39:04		Aceito
Outros	PROJETO Doutorado corrigido PB 5% PV 14102014.doc	14/10/2014 08:37:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE plataforma.doc	14/10/2014 08:34:50		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	14/10/2014 05:47:28		Aceito
Outros	Termo de responsabilidade das medicações.doc	06/09/2014 08:12:30		Aceito
Outros	Formulário de consentimento para fotografias.doc	06/09/2014 08:11:52		Aceito
Outros	Declaração do início da coleta de dados.doc	29/08/2014 09:48:53		Aceito
Outros	Ricardo Ximenes CV.doc	28/08/2014 21:44:39		Aceito
Outros	Tarcio dos Santos Pereira CV.doc	28/08/2014 21:31:06		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta de anuência do recife deget.pdf	27/08/2014 09:33:36		Aceito
Outros	carta de anuência olinda Pe o.pdf	27/07/2014 09:33:06		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.770.033

RECIFE, 11 de Outubro de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Publicação no REBEC

Data da aprovação e registro no REBEC.

> Subject: Approved Submission - RBR-3jtxjs
> From: rebec@icict.fiocruz.br
> To: tarciotito@hotmail.com; rebec@icict.fiocruz.br; dtostes@gmail.com
> Date: Sun, 27 Sep 2015 20:09:16 +0000
>
>
>
>
>
>
>
> Message sent by the site:
> Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
> <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>
>
> Message:
>
> Url do registro(trial url):<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3jtxjs/>
> Numero de Registro (Register Number):RBR-3jtxjs
>
>
> Prezado Registrante,
>
> Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).
>
> Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão.
>
> Por favor, não hesite em contactar-nos.
>
> Cordialmente,
>
> ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS
> Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807
> Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360
> Tel: +55(21)3882-9227
> www.ensaiosclinicos.gov.br

>

> -----

>

> Dear Registrant,

>

> We are pleased to inform you that your study registered on the Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) has been published.

>

> The ReBEC staff thank you for your subscription and, we are at your entire disposal to clarify any questions that may arise and/or in the event you need to update records or even a new submission.

> Please do not hesitate in contacting us in case of any doubt.

>

> Sincerely,

>

> ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS

> Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807

> Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360

> Tel: +55(21)3882-9227

> www.ensaiosclinicos.gov.br

>

> -----

>

> Estimado Solicitante de registro,

>

> Tenemos el agrado de informar que su estudio fue publicado en el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (Rebec).

>

> Gracias por su registro y colaboración y, a partir de ahora, nos ponemos a su disposición para responder a cualquier pregunta que pueda surgir, ya sea en el caso de la actualización del registro o incluso un nuevo envío.

>

> Por favor, no dude en ponerse en contacto con nosotros.

>

> Atentamente,

>

> ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS

> Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807

> Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360

> Tel: +55(21)3882-9227

> www.ensaiosclinicos.gov.br

>

> Rebec

Termo de Consentimento livre e esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

Convidamos o Sr. (a) para participar da pesquisa:

Título da pesquisa: ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso de cetoconazol a 2% com peróxido de benzoíla a 5 % isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos, no tratamento da tinha versicolor avaliando efetividade quanto à frequência de cura, velocidade de remissão e redução das recidivas e fatores de risco para tinha versicolor.

A qual está sob a responsabilidade do pesquisador Tarcio dos Santos Pereira, médico da Policlínica São Benedito, rua Dunas S/N, Olinda PE CEP 53270380(segundas e quintas 06:00h às 09:30h) e Policlínica Clementino Fraga, rua Japarutuba número 260, Vasco da Gama , Recife-PE CEP 52280510 (13:00h às 16:00h), email tarciotito@hotmail.com, fone 96541033 TIM e sob a orientação do professor Ricardo Ximenes de Alencar Arraes. Centro de Ciências da Saúde, Departamento de medicina tropical, Hospital das clícas Bloco A, Av. professor Moraes Rego S/N, Cidade Universitária CEP- 50670420, Recife –PE, fone 21268521, e-mail ppgmedtropufpe@g-mail. Professor Dr. do Departamento de Medicina Tropical da UFPE.

Este termo de consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o senhor/a esteja bem esclarecido(a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr .(a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

Por favor, leia com atenção:

Estamos realizando uma pesquisa para estudar medicamentos usados no tratamento do pano branco. A pesquisa terá três grupos cada um com um tipo de tratamento diferente, todos eles de passar nenhum de tomar. Um grupo usará o tratamento normalmente usado cetoconazol a 2% creme, outro grupo usará peróxido de benzoíla a 5% creme uma medicação também usada para o tratamento do pano branco, outro grupo usará as duas medicações combinadas (cetoconazol + peróxido de benzoíla 5%). O objetivo da pesquisa é comparar os

resultados dos três grupos e verificar se as duas medicações combinadas são melhores para o tratamento do pano branco e verificar se uma delas separadamente é melhor que a outra e o quanto ela é melhor para o tratamento do pano branco.

Os três tipos de tratamento serão avaliados em três quesitos: 1-Quantidade de pessoas que eles conseguem curar, 2-Quantos dias cada tratamento precisa para curar as pessoas e 3-Quanto tempo, a pessoa fica sem ter pano branco (O pano branco é uma doença que repete com facilidade normalmente de cada 100 pessoas que tem pano branco tratadas com tratamento usual de passar e que ficam boas, 30 delas tem a doença de novo 3 meses após o tratamento, 60 delas tem a doença de novo 1 ano após o tratamento e 80 delas tem a doença de novo 2 anos após o tratamento) .

O tipo de tratamento que cada pessoa irá usar será definido ao acaso, nem o pesquisador nem a pessoa saberá qual o tratamento que está usando. Os participantes do estudo realizarão exames clínicos (consulta médica) e micológico (raspar a lesão com uma lâmina de bisturi do lado que não corta ou colar uma fita adesiva) e responderão um questionário sobre efeitos colaterais e fatores predisponentes (situações que favoreçam o surgimento da tinha versicolor). Os participantes serão reavaliados com 8 dias de tratamento, com 15 dias de tratamento, com 30 dias de tratamento, 60 dias de tratamento e com 3 meses de tratamento e 1 ano após o tratamento.

Os participantes que não ficarem curados com tratamento inicial receberão o tratamento comum cetoconazol 2% creme, 30 gramas por 30 dias, sem gastos. Caso se comprove que as duas medicações juntas dão melhor resultado os pacientes que não ficarem curados durante o tratamento receberão as mesmas, 30 gramas, por 30 dias sem gastos.

Existem percentuais de falhas em todo tipo de tratamento, por isso a participação no estudo não significa garantia de cura nem a garantia de que não ocorra repetição do pano branco. Destacamos que esta doença repete com frequência.

Necessitamos de algumas informações sobre você para podermos avaliar os fatores de risco para ter ou não a doença. As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como fotos, resultados dos exames ficarão armazenados em poder do pesquisador principal em seu computador pessoal pelo período mínimo de 5 anos.

Os principais riscos de participação na pesquisa são reações as medicações como deixar o local vermelho, coçando e descamando e em casos extremos formação de bolhas, o inconveniente de que algumas medicações podem manchar as roupas e o desconforto em responder alguma pergunta do questionário. Para tornar mais difícil que eles ocorram perguntaremos antes da participação na pesquisa se o paciente já teve alergia à algum dos medicamentos, para evitar danos a roupas novas orientaremos o uso de roupas velhas após a aplicação das medicações e quanto ao questionário deixaremos o paciente a vontade para responder ou não a qualquer questão.

Os possíveis benefícios são descoberta de uma associação que permita melhor resultado no tratamento do pano branco com menos dias de tratamento e maior tempo sem repetição das lesões. Também é possível a identificação dos fatores de risco para pirtíriase versicolor e comisso adoção de medidas para sua prevenção

O (a) senhor(a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para sua participação serão assumidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em caso de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa e não provocados pelo voluntário, conforme decisão judicial. Em caso de dúvidas relacionadas a aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o comitê de ética e pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE no endereço : (**Avenida da Engenharia s/n-1 o Andar, sala 4- Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, tel; (81) 21268588- e-mail: cepcs@ufpe.br**).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A).

Eu.....,CPF.....

....., abaixo assinado, após a leitura(ou escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável concordo em participar do estudo : ensaio clínico duplo cego randomizado comparando o uso de cetoconazol a 2% com peróxido de benzoíla a 5 % isoladamente e cada um destes isoladamente com a combinação de ambos, no tratamento da tinha versicolor avaliando efetividade quanto à frequência de cura, velocidade de remissão e redução das recidivas e fatores de risco como voluntário(a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade, ou interrupção do meu tratamento e acompanhamento nas unidades de saúde em que sou acompanhado. (Centro de Saúde São Benedito e Centro de Saúde Clementino Fraga)

Endereço do(a) participante-voluntário(a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

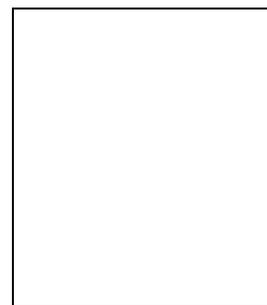
Ponto de referência:

Nome do Agente de Saúde Comunitário responsável pela área-

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE.

: ____/____/____ .

Assinatura ou impressão datiloscópica do voluntário (a)



Nome da testemunha 1

Assinatura ou impressão datiloscópica Testemunha 1

Nome da testemunha 2

Assinatura ou impressão datiloscópica Testemunha 2

Termo de responsabilidade das medicações:

Termo de responsabilidade das medicações.

Fui informado ao receber as medicações que as mesmas somente podem ser usadas por mim, não poderei dar esta medicação a nenhuma outra pessoa. Também fui informado que estas medicações não devem ser usadas durante a gravidez e que por isso não foram aceitas no estudo voluntárias que estivessem grávidas ou que estivessem tentando engravidar ou ainda que não estivessem se protegendo contra gravidez. Fui informado também que caso esconda informações sobre meu estado de saúde ou usar de maneira errada as medicações poderei ter complicações pela participação na pesquisa.

Ass. Voluntário.

Ass. Testemunha.

5. Bairro	6. pontos de referência: 7. ___ Telefone para contato: 8. Renda familiar
-----------	--

9. Nome do seu Agente Comunitário de Saúde-	___
10. Sexo 1. Masculino. 2. Feminino.	___
11. Está gestante 1. sim () 2. não ()	___
III Dados objetivos	
12-Sinal de Zileri. 1-Positivo () 2-Negativo ()	
13-Pesquisa direta. 1-Positivo () 2-Negativo ()	
14-Cor 1-Branco () 3-Vermelho () 5- Três cores () 2-Preto () 4-Duas cores ()	
15- área corpórea-	
16-Local-32.Localização das lesões	

1.Tronco face anterior. ()																	
2.Tronco face posterior. ()																	
3.Membros superiores.()																	
4.Membros inferiores.()																	
5-Face. ()																	
6-Pescoço.()																	
7-Mais de uma alternativa()																	
IV. Fatores de risco																	
<table border="1"> <tr> <td>17-Já teve pano branco antes? 1-Sim () 2-Não ()</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>18-Quantas vezes ? 1-1 () 2-2 () 3-3 () 4-+ de 3 ()</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>19-Alguém na família teve? 1-Sim () 2-Não () 3-Não sabe informar ()</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>20-Quem? 1-Pai () 2-Mãe () 3-Irmãos () 4-Outros () 5-Mais de uma alternativa()</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>21-Trabalha? 1-Sim () 2-Não ()</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>22-O trabalho é exposto ao sol? 1-Sim () 2-Não ()</td> <td></td> </tr> <tr> <td>23-Qual a ocupação?</td> <td></td> </tr> <tr> <td>24-O local de trabalho é quente?</td> <td>_____</td> </tr> </table>	17-Já teve pano branco antes? 1-Sim () 2-Não ()	_____	18-Quantas vezes ? 1-1 () 2-2 () 3-3 () 4-+ de 3 ()	_____	19-Alguém na família teve? 1-Sim () 2-Não () 3-Não sabe informar ()	_____	20-Quem? 1-Pai () 2-Mãe () 3-Irmãos () 4-Outros () 5-Mais de uma alternativa()	_____	21-Trabalha? 1-Sim () 2-Não ()	_____	22-O trabalho é exposto ao sol? 1-Sim () 2-Não ()		23-Qual a ocupação?		24-O local de trabalho é quente?	_____	
17-Já teve pano branco antes? 1-Sim () 2-Não ()	_____																
18-Quantas vezes ? 1-1 () 2-2 () 3-3 () 4-+ de 3 ()	_____																
19-Alguém na família teve? 1-Sim () 2-Não () 3-Não sabe informar ()	_____																
20-Quem? 1-Pai () 2-Mãe () 3-Irmãos () 4-Outros () 5-Mais de uma alternativa()	_____																
21-Trabalha? 1-Sim () 2-Não ()	_____																
22-O trabalho é exposto ao sol? 1-Sim () 2-Não ()																	
23-Qual a ocupação?																	
24-O local de trabalho é quente?	_____																

1-Sim() 2-Não()		
25-O local onde mora é quente? 1-Sim () 2-Não ()	____	
26-Usa hidratante com frequência? 1-Sim () 2-Não ()	____	
27-As lesões coçam? 1-Sim () 2-Não () 3-As vezes ()	____	
28-Faz uso de comprimido para evitar filhos? 1-Sim () 2-Não ()	____	
29-Usa de injeção para evitar filhos? 1-Sim () 2-Não ()	____	
30-Tem rinite alérgica (espirra muito ao acordar, ou quando chega em local empoeirado, com cheiro de perfume ativo) ? 1-Sim () 2-Não ()	____	
31-Tinha cansaço (asma) na infância ? 1-Sim () 2-Não ()	____	
32. Algum episódio de tinha versicolor (pano branco) diagnosticado por médico no último no último ano? 1.sim. () 2.não. ()	____	
33. Fez tratamento para tinha versicolor na ocasião? 1. sim () 2. não ()	____	
34. Se sim, o que? Por quanto tempo (descrever droga e posologia).		
35.Faz uso de corticosteróide oral, como prednisona: 1. sim () 2. não ()	____	
36. Faz uso de alguma medicação imunossupressora, como ciclosporina, metrotexate, azatioprina ou ciclofosfamida?	____	

1. sim () 2. não ()	
37. Faz uso de alguma medicação diariamente ou regularmente, como medicações para cansaço, asma, alergias ou outras doenças? 1. sim () 2. não ()	
38. Se sim, qual medicação, posologia, quando toma (especificar).	
39. É diabético ? 1.sim () 2.não ()	____
40. É portador do vírus HIV? 1.sim () 2.não ()	____
41. É portador de HTLV ? 1. sim () 2. não()	____
42. É portador de alguma doença-autoimune (como lúpus, artrite reumatoide, vasculite) ou de alguma outra doença? 1. sim () 2. Não()	____
43-Já teve alergia a algum remédio ? 1.Sim () 2-Não ()	
44-Já teve alergia a cetoconazol (nizoral) 1-Sim () 2-Não ()	
45- Já teve alergia a peróxido de benzoíla(benzac, clindoxyl, panoxyl, benzagel) ? 1-Sim () 2- Não ()	

V Efeitos colaterais.

Questionário D8, D15 e D30 após uso de medicação

46-Apresentou coceira no local onde a medicação foi aplicada com 8 dias? 1.sim () 2.não()	D8 D30	D15
	____ ____	____

47-Apresentou queimor no local onde a medicação foi aplicada com 8 dias?	D8 D30	D15
1.sim	__	__
2.não	__	
48-Ocorreu algum incômodo no período de tratamento com 8 dias?	D8 D30	D15
1.sim	__	__
2.não	__	

49-Apresentou coceira no local onde a medicação foi aplicada com 15 dias?	D8 D30	D15
1.sim ()	__	__
2.não()	__	
50-Apresentou queimor no local onde a medicação foi aplicada com 15 dias?	D8 D30	D15
1.sim ()	__	__
2.não ()	__	
51-Ocorreu algum incômodo no período de tratamento com 15 dias?	D8 D30	D15
1.sim ()	__	__
2.não()	__	

52-Apresentou coceira no local onde a medicação foi aplicada com 30 dias?	D8 D30	D15
1.sim ()	__	__
2.não()	__	

