

Eficácia e segurança de uma formulação tópica em pacientes com síndrome das unhas frágeis. Estudo randomizado, cego simples, cruzado e controlado

Efficacy and safety of a topical formulation in patients with Brittle Nail Syndrome: a randomized, single-blind, crossover, controlled study

Autores:

Nilton Di Chiacchio¹
Maria Victoria Suarez Restrepo²

¹ Chefe da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) – São Paulo, Brasil.

² Coordenadora da Unidade de Pesquisa Clínica em Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) – São Paulo, Brasil.

Correspondência para:

Nilton Di Chiacchio
Rua Castro Alves 60, quinto andar, sala 52
São Paulo -SP
Brasil
CEP: 01532-000
E-mail: ndichia@terra.com.br

Data de recebimento: 04/03/2015

Data de aprovação: 11/03/2015

Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo, Brasil.

Suporte Financeiro: Laboratorio Isdin

Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: Existe no mercado formulação cosmética tópica de Equisetum arvense, Metil sulfonil metano e Hidroxipropil chitosan para tratar a síndrome das unhas frágeis. O hábito de aplicar esmalte cosmético, porém, dificulta a adesão a tratamentos que impeçam seu uso.

Objetivo: Propor esquema alternando o uso da formulação cinco vezes por semana com esmalte cosmético.

Métodos: Ensaio clínico, cego simples, cruzado e controlado intraindividual. Participaram 38 pacientes do sexo feminino. As mãos das pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: A e B.

Resultados: Nas semanas de um a oito, de domingo a quinta-feira, o grupo A aplicou a formulação, e o B não tratou. Nas semanas de nove a 16, o grupo A suspendeu a formulação, e o B iniciou o tratamento. De quinta a domingo A e B pintaram as unhas. O esmalte cosmético comum foi padronizado para os dois grupos. Para avaliar os resultados e observar a porcentagem de pacientes com melhora superior a 50% e 75% usou-se escore quantitativo.

Conclusões: A formulação foi mais eficaz para controlar os sinais da síndrome do que deixar intervalo sem uso de esmalte cosmético. Este estudo, permitiu propor um esquema de tratamento usando a formulação cinco vezes por semana, alternando com o hábito de pintar as unhas.

Palavras-chave: doenças da unha; produtos para unhas e cutículas; unhas

ABSTRACT

Introduction: A topical cosmetic formulation is currently commercially available for the treatment of Brittle Nail Syndrome, a formulation made up of Equisetum arvense, Methyl sulfonyl methane and Hydroxypropyl chitosan. However, the habit of applying nail polish hinders the adherence to treatments that preclude their use.

Objective: To propose a scheme that alternates the use of the formulation five times a week, with nail polish.

Methods: A clinical, single-blind, crossover controlled intraindividual trial was carried out with 38 female patients. The patients' hands were randomized into two groups (A and B).

Results: From weeks 1 to 8, and from Sunday to Thursday, Group A applied the formulation A while Group B did not undergo treatment. In weeks 9 to 16, Group A suspended the application of the formulation, while Group B began treatment. From Thursday to Sunday Groups A and B had their nails painted. A common nail polish was standardized for both groups. A quantitative score was used to evaluate outcomes and observe the percentage of patients who had improvements greater than 50% and 75%.

Conclusions: The formulation was more effective in controlling the signs of the syndrome when the nail polish was used in the intervals of the applications. The present study allowed the authors to propose a treatment regimen using the formulation 5 times a week, alternating with the practice of painting the nails.

Keywords: nail diseases; nails; products for nails and cuticles

INTRODUÇÃO

A síndrome das unhas frágeis (SUF) é queixa comum. Afeta 20% da população geral, sendo duas vezes mais frequente no sexo feminino.^{1,2,3} Caracteriza-se pela diminuição da elasticidade ungueal e pelo aumento da fragilidade. Os sinais mais frequentes são onicosquiza (descamação lamelar da borda livre ungueal), rugosidade (presença de estrias longitudinais, que podem ser mais ou menos profundas), além de onicorrexe (fissuras ou fragmentação longitudinal da lâmina ungueal e/ou fragmentação triangular da borda livre ungueal).^{2,3}

A SUF pode ter duas origens: idiopática ou secundária a outras doenças dermatológicas ou sistêmicas.²

Na SUF idiopática observa-se, na microscopia eletrônica, defeito intrínseco ou adquirido da adesão intercelular dos queratinócitos, assim como estrutura desorganizada das proteínas, lipídeos e fibrilas de queratina na lâmina ungueal.²⁻⁶

A flexibilidade da unha é determinada por seu conteúdo de água (18%). Se essa quantidade for inferior a 16%, a fragilidade aumentará. Os lipídeos que se encontram na unha ajudam na retenção da água. A diminuição no conteúdo destes lipídeos poderá favorecer a manifestação da síndrome, como ocorre depois da menopausa e com a exposição a qualquer agente externo que favoreça a perda de água. As uniões intercelulares entre os corneócitos parecem ser mais frágeis no sexo feminino. Essa fragilidade aumenta com a idade, assim facilitando a SUF.^{7,8}

A SUF secundária está associada a várias doenças dermatológicas ou sistêmicas, carências nutricionais, tratamentos com medicamentos que afetam a matriz ou a lâmina ungueal e fatores ocupacionais.²

A abordagem contempla vários aspectos.^{2,3}

- Medidas gerais: evitar traumas, contato com substâncias irritantes, ressecamento. Recomenda-se o uso de luvas quando em ambientes úmidos ou para a manipulação de agentes químicos agressivos.
- Pesquisa e tratamento de doenças sistêmicas ou dermatológicas, bem como de carências nutricionais nos casos de onicorrexe.
- Uso de emolientes que contenham fosfolípidios.

Existem relatos na literatura de casos de tratamento sistêmico com biotina e tópicos com tazaroteno, porém, o nível de evidência desses estudos é baixo.^{6,9}

Atualmente existe no mercado uma formulação cosmética (FC) composta por *Equisetum arvense*, Metil sulfonil metano e Hidroxipropil chitosan. O *Equisetum arvense* (extraído de uma planta) é fonte de silício orgânico. A unha contém 16mg de dióxido de silício por 100g, o que parece contribuir com a firmeza e dureza, mantendo a estabilidade entre as fibrilas de queratina.¹⁰ O metil sulfonil metano é fonte natural e biodisponível de enxofre, que parece melhorar a qualidade e o crescimento da lâmina ungueal.¹¹ Por último, o hidroxipropil chitosan é agente formador de filme hidrossolúvel e carreador de ativos, que promove a aderência de longa duração na superfície ungueal, com penetração nas fissuras, melhorando a hidratação da lâmina ungueal.^{12,13}

Os estudos realizados com FC tópica para alterações da lâmina ungueal de diferentes etiologias, diariamente, durante quatro semanas, sugerem melhora da onicosquiza em 70-85% das pacientes, assim como da fragilidade ungueal em 90% e redução de 20% dos sulcos longitudinais.¹¹ O modo de uso atualmente recomendado é de aplicação tópica diária, à noite, durante no mínimo três meses, suspendendo totalmente o uso de esmalte cosmético durante esse período.

Para a maioria dos pacientes, a SUF é um problema cosmético. Alguns, porém, relatam alteração na qualidade de vida. No Brasil, pelo hábito cultural do uso frequente de esmalte cosmético, associado a feminilidade, higiene e cuidado pessoal, pode-se encontrar dificuldade na adesão ao modo de uso diário da FC ou a esquemas de manejo que impeçam a aplicação dos esmaltes comuns.

Por essa razão, mesmo que o ideal seja seguir o esquema de aplicação diária de FC para o tratamento da SUF, o objetivo do presente estudo foi o de propor um esquema alternativo de aplicação eficaz e seguro, que permita conciliar o uso de FC com o hábito de pintar as unhas com esmalte cosmético.

MATERIAIS E MÉTODOS

• Metodologia

Trata-se de ensaio clínico cego simples, cruzado, com controle intraindividual, sendo cegos o avaliador clínico e o histopatologista. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Foram incluídas mulheres com SUF idiopática, entre 18 e 65 anos de idade, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As pacientes deviam ter pelo menos duas unhas comprometidas em cada mão. Foi solicitado para todas as candidatas hemograma, ferritina, ferro sérico, perfil tireoidiano, glicemia, ácido fólico, sendo excluídas pacientes com qualquer outra doença acometendo as unhas, síndrome de unha frágil secundária, hipotireoidismo, anemia, policitemia vera, esclerodermia, doença de Darier, hipopituitarismo, diabetes, neuropatias, doença arterial periférica, gota, síndrome de Raynaud, sarcoidose, psoríase, alterações na queratinização, caquexia, déficit de ferro. Pacientes que estavam usando antimetabólitos, ouro, penicilamina, antirretrovirais ou retinoides sistêmicos não foram incluídas. O uso de complementos vitamínicos, aminoácidos ou qualquer produto tópico fortalecedor para as unhas foi suspenso quatro semanas antes de dar início ao estudo.

• Fases e grupos do estudo

As mãos de cada paciente foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: uma no grupo A, e a outra no grupo B, sendo então a paciente o próprio controle.

- Grupo A

Da semana um à semana oito: as unhas das mãos dos pacientes do grupo A receberam uma aplicação de FC, à noite, de domingo a quarta-feira. Quinta-feira, sem importar o horário, a paciente aplicava em todas as unhas a FC e depois de seco, o

esmalte cosmético comum que permanecia até domingo à noite.

Da semana nove à semana 16: foi suspenso o tratamento com FC e mantido o uso apenas do esmalte cosmético comum, de quinta-feira a domingo.

- Grupo B

Da semana um à semana oito: nenhuma aplicação de domingo a quarta-feira. Quinta-feira a paciente usava o esmalte cosmético comum retirando-o no domingo.

Da semana nove à 16: as unhas das mãos dos pacientes do grupo B passaram a receber a FC como descrito para o grupo A.

O esmalte cosmético, assim como o removedor de esmalte, foram padronizados para todas as pacientes e não continham nem formaldeído nem acetona.

O objetivo da primeira fase (semana um à semana oito) foi avaliar a eficácia da FC. O objetivo da segunda fase (semana nove à 16) foi avaliar a manutenção dos resultados depois de suspensa a FC para o grupo A. Por uma questão ética o grupo B recebeu a FC entre a semana nove e a 16 a fim de oferecer tratamento para as duas mãos.

Escore quantitativo para avaliação clínica da unha frágil

Foi criado escore quantitativo com base no proposto por Van de Kerkhof et al.¹ Essa escala foi utilizada a partir do dia da inclusão em cada uma das visitas.

O escore avaliou para cada unha das mãos a onicosquizia, a onicorrexe e a rugosidade, consideradas os principais sinais da SUF. Cada unha recebeu pontuação individual para esses três parâmetros, um a um, e a somatória dos valores dos cinco dedos para cada sintoma resultou em três pontuações: para onicosquizia (SDL), para onicorrexe (SO) e para rugosidade (SR). O escore total (ST) de unha frágil para cada mão foi a somatória dos três (ST= SDL+ SO+SR).

• Escore atribuído a cada unha

a. Onicosquizia

- 0 = sem descamação lamelar
- 1 = leve: descamação lamelar que não acomete a totalidade da borda livre da unha
- 2 = moderada: descamação lamelar que acomete toda a borda livre da lâmina ungueal
- 3 = grave: acometimento total da borda livre e até um terço da lâmina ungueal

b. Onicorrexe

- 0 = sem sinais de fissura longitudinal
- 1 = leve: uma fissura longitudinal
- 2 = moderada: no mínimo uma fissura profunda longitudinal
- 3 = grave: múltiplas fissuras longitudinais superficiais e profundas

c. Rugosidade da lâmina ungueal

- 0 = elevações e sulcos longitudinais imperceptíveis.
- 1 = leve: algumas elevações aplanadas e sulcos longitudinais

2 = moderada: algumas elevações proeminentes e sulcos longitudinais

3 = grave: mais de 70% da lâmina ungueal com elevações proeminentes e sulcos profundos

Para avaliar a eficácia do esquema terapêutico, foi observada a porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 50% e 75% no escore clínico (ST) total para unha frágil e individual para cada sinal (SDL, SO, SR). O objetivo principal da segunda fase foi avaliar a manutenção da eficácia oito semanas após a finalização do uso do produto, ou seja, a comparação entre as semanas oito e 16 do grupo A.

• Histopatologia

Na visita de inclusão, foi selecionada a unha mais acometida de cada mão (unha-objeto), e uma amostra transversal da borda livre foi coletada com auxílio de alicate de unha. Nas semanas oito e 16 realizou-se o mesmo procedimento, mantendo a unha selecionada na visita de inclusão para cada mão.

As amostras foram analisadas por microscopia convencional.

Os espécimes de unha foram cortados com navalha no maior eixo, para retificação da superfície de corte e, em seguida, incluídos a fresco em bloco de parafina. Realizaram-se cortes de 4µm que foram corados pela hematoxilina-eosina. O exame histológico não foi utilizado como parâmetro para avaliar a eficácia do tratamento, mas para observar os principais achados dessa síndrome em nossos pacientes.

• Análises estatísticas

Na primeira fase do estudo os tratamentos foram comparados através de modelos de Anova (fontes de variação: grupo, semana, paciente e interação semana *versus* paciente). A normalidade dos resíduos foi avaliada através do teste de Shapiro Wilks e homocedasticidade por meio do gráfico dos valores preditos contra resíduos. Testes não paramétricos de Wilcoxon *signed rank* foram realizados, para cada semana, no caso de violações das suposições do modelo. Em seguida, a proporção de pacientes com melhora no escore de pelo menos 50% e 75% em relação à semana inicial foi calculada para cada semana do estudo. A comparação foi realizada por meio do teste de McNemar.

Para avaliar a continuidade da eficácia do tratamento, na segunda fase, os resultados das semanas zero, oito e 16 foram comparados por meio de modelos de Anova ou teste de Friedman no caso de violações da normalidade dos resíduos do modelo. Em um segundo momento, a porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 50% e 75% foi comparada, entre as semanas oito e 16, por meio do teste de McNemar. As análises da segunda fase foram realizadas apenas para o grupo A.

Para avaliação dos dados histológicos foram realizadas análises exploratórias de dados através de frequências, porcentagens, médias e desvios-padrão, e construídos gráficos para melhor visualização dos resultados.

O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95%.
Software: XLSTAT 2013.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 38 pacientes do sexo feminino, sendo distribuídas aleatoriamente 38 mãos para o grupo A e 38 para o grupo B. Três pacientes não finalizaram o estudo e, quando contactadas, negaram eventos adversos. A média de idade das pacientes foi de 49 anos, tendo a mais jovem 33 anos, e a mais velha 63 anos. Os resultados foram analisados segundo a melhora para cada um dos parâmetros individuais (onicosquizia, onicorrexe e rugosidade) assim como para a pontuação total de unha frágil.

Onicosquizia

Durante a primeira fase do estudo (semana zero à oito) o grupo A apresentou média de onicosquizia significativamente inferior à do grupo B ao longo das oito semanas (Anova; $p = 0,004$) (Tabela 1). A interação entre semana e grupo não foi significativa (p -valor = 0,191), portanto, não se fez necessária a comparação dos grupos em cada uma das semanas separadamente.

Nessa fase a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% não diferiu significativamente entre os grupos A e B (teste de McNemar; p -valor_{S2} = 0,219; p -valor_{S4} = 0,581 e p -valor_{S8} = 0,180).

Apesar de essa diferença não ter sido estatisticamente significativa, notou-se que a melhora para o grupo A foi maior em todas as semanas avaliadas. Na semana oito, 80% ($n = 28$) das mãos pertencentes ao grupo A apresentaram melhora clínica superior a 50% na descamação, comparado com 62,9% ($n = 22$) no grupo B (Gráfico 1).

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% foi significativamente superior para o grupo A ($n = 22$, 62,9%) comparado ao grupo B ($n = 13$, 37,1%) na semana oito, com tendência de superioridade na semana quatro (teste de McNemar; p -valor_{S2} = 0,625; p -valor_{S4} = 0,092 e p -valor_{S8} = 0,035) (Gráfico 2).

Tabela 1: Média. Escore para onicosquizia

| Grupo A | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------------------|------------------|
| Estatística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ |
| Média | 3,7 | 1,3 | 1,2 | 1,3 | -2,5 | - |
| Desvio Padrão | 2,1 | 2 | 2,1 | 1,8 | 1,4 | 1,8 |
| Mediana | 3 | 0,5 | - | 1 | -2 | - |
| Mínimo | - | - | - | - | -5 | -4 |
| Máximo | 10 | 9 | 9 | 6 | - | 5 |
| Erro Padrão | 0,34 | 0,33 | 0,36 | 0,30 | 0,24 | 0,31 |
| Grupo B | | | | | | |
| Estatística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ |
| Média | 3,6 | 1,8 | 1,1 | 1 | -2,6 | 0,7 |
| Desvio Padrão | 2,2 | 2 | 2 | 1,8 | 1,8 | 1,9 |
| Mediana | 3 | 1 | 1 | - | -2 | - |
| Mínimo | - | - | - | - | -7 | -4 |
| Máximo | 10 | 10 | 10 | 6 | 1 | 4 |
| Erro Padrão | 0,36 | 0,34 | 0,35 | 0,31 | 0,30 | 0,34 |

Foram encontradas diferenças significativas entre as semanas zero, oito e 16 para o Grupo A (Anova: p -valor < 0,001). Durante a segunda fase do estudo (semana nove à 16) o grupo A não apresentou média de descamação significativamente diferente na semana 16 em relação à semana oito, e as semanas oito e 16 apresentaram médias de descamação inferiores à semana zero (Tabela 1). Esses resultados evidenciaram a manutenção da eficácia do tratamento ao longo das 16 semanas do estudo.

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% não diferiu significativamente entre as semanas oito e 16 (teste de McNemar; p -valor = 0,688).

Onicorrexe

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos A e B nas semanas dois, quatro e oito (Wilcoxon signed rank; $p_{S2} > 0,999$, $p_{S4} = 0,197$, $p_{S8} = 0,729$).

Como esse sinal esteve praticamente ausente na amostra ao longo do estudo, a porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 50% ou 75% em relação à semana inicial não foi calculada. A porcentagem de pacientes com onicorrexes, porém, não aumentou durante o estudo. As análises da segunda fase foram realizadas apenas para o grupo A. Não foram encontradas diferenças significativas entre as semanas zero, oito e 16 (Friedman; p -valor = 0,607).

Rugosidade

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos A e B nas semanas dois, quatro e oito (Wilcoxon signed rank; p -valor = 0,607).

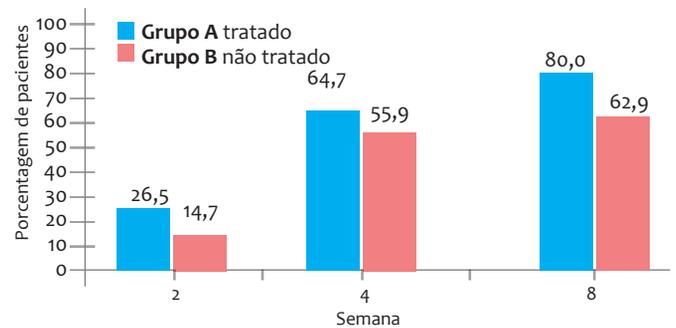


GRÁFICO 1: Onicosquizia. Porcentagens de pacientes com melhora de pelo menos 50% em relação à So por grupo

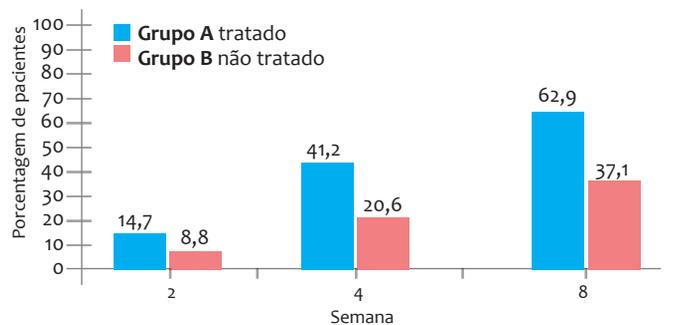


GRÁFICO 2: Onicosquizia. Porcentagens de pacientes com melhora de pelo menos 75% em relação à So por grupo

rank; $p\text{-valor}_{s_2} > 0,999$, $p\text{-valor}_{s_4} = 0,856$, $p\text{-valor}_{s_8} = 0,309$). Quinze mãos (39,5%) apresentaram pontuação igual a zero já na semana inicial para o grupo A, e 16 mãos (42,1%) para o grupo B, não sendo possível avaliar a melhora ao longo do tempo nesses casos. Para as mãos restantes que tinham algum grau de rugosidade, apenas 19 apresentaram avaliação tanto para o grupo A como para o grupo B nas semanas dois e quatro, e apenas 18 na semana oito. A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% não diferiu significativamente entre os grupos (teste de McNemar; $p\text{-valor}_{s_2} = 1,000$; $p\text{-valor}_{s_4} = 1,000$ e $p\text{-valor}_{s_8} = 1,000$).

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% também não diferiu significativamente entre os grupos (teste de McNemar; $p\text{-valor}_{s_2} = 1,000$; $p\text{-valor}_{s_4} = 1,000$ e $p\text{-valor}_{s_8} = 1,000$).

Foram encontradas diferenças significativas entre as semanas zero, oito e 16 para o Grupo A (Anova; $p\text{-valor} > 0,001$). Houve melhora significativa na média do escore de rugosidade para o grupo A na semana 16 em comparação com as semanas zero e oito (Tabela 2).

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% não diferiu significativamente entre as semanas oito e 16 (teste z para duas proporções; $p\text{-valor} = 1,000$). O total de pacientes com avaliação para ambos os grupos nessas semanas foi de 15.

Escore total

No escore total o grupo A apresentou média significativamente menor do que a do grupo B ao longo das oito semanas (Anova; $p\text{-valor} = 0,008$) (Tabela 3). A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% foi significativamente superior para o grupo A em relação ao grupo B na semana quatro, (teste de McNemar; $p\text{-valor}_{s_2} = 0,125$; $p\text{-valor}_{s_4} = 0,039$ e $p\text{-valor}_{s_8} = 0,167$) (Gráfico 3). Nota-se que, na semana oito, aproximadamente 66% (23) das pacientes apresentaram melhora clínica superior a 50% no escore total para o grupo A e 45,7% (16) para o B.

Tabela 2: Média. Escore para rugosidade

| Grupo A | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------------------|------------------|--|
| Estadística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ | |
| Média | 2,4 | 1,7 | 1 | 0,8 | -1,6 | -1 | |
| Desvio Padrão | 2,8 | 2,5 | 1,9 | 1,8 | 1,7 | 1,2 | |
| Mediana | 1 | 1 | - | - | -1 | -1 | |
| Mínimo | - | - | - | - | -5 | -5 | |
| Máximo | 11 | 10 | 9 | 8 | - | - | |
| Erro Padrão | 0,46 | 0,42 | 0,33 | 0,30 | 0,29 | 0,21 | |
| Grupo B | | | | | | | |
| Estadística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ | |
| Média | 2,4 | 1,8 | 1,1 | 0,9 | -1,4 | -1 | |
| Desvio Padrão | 2,9 | 2,7 | 2,1 | 1,8 | 1,8 | 1,6 | |
| Mediana | 1 | 0,5 | - | - | - | 0 | |
| Mínimo | - | - | - | - | -5 | -5 | |
| Máximo | 10 | 10 | 10 | 9 | - | - | |
| Erro Padrão | 0,48 | 0,45 | 0,36 | 0,31 | 0,31 | 0,27 | |

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% apresentou tendência de superioridade no grupo A, comparado ao grupo B, apenas na semana oito (teste de McNemar; $p\text{-valor}_{s_2} = 1,000$; $p\text{-valor}_{s_4} = 0,219$ e $p\text{-valor}_{s_8} = 0,77$). Foram encontradas diferenças significativas entre as semanas zero, oito e 16 para o Grupo A (Anova; $p\text{-valor} > 0,001$). A média do escore total para o grupo A foi significativamente menor na semana 16 em relação às semanas oito e zero. Esses resultados evidenciaram eficácia ainda maior do tratamento ao longo das 16 semanas do estudo. O fator que contribuiu para essa continuidade da melhora a partir da semana oito foi a melhora da rugosidade para os dois grupos entre a semana zero e a 16.

A proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% não diferiu significativamente entre as semanas oito e 16 (teste de McNemar; $p\text{-valor} = 0,227$). O total de pacientes com avaliação para ambos os grupos nessas semanas foi de 26.

Análises histopatológicas

As avaliações histológicas foram realizadas para a unha-objeto (mais acometida) da mão para ambos os grupos. A mais avaliada foi a do primeiro quirodático, seguida pelas do quarto e

Tabela 3: Média. Escore total

| Grupo A | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------------------|------------------|--|
| Estadística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ | |
| Média | 6,3 | 3,1 | 2,2 | 2,2 | -4,2 | -1 | |
| Desvio Padrão | 3,1 | 3,2 | 2,9 | 2,3 | 2,5 | 2,5 | |
| Mediana | 6 | 2 | 1 | 2 | -4 | -1 | |
| Mínimo | 2 | - | - | - | -9 | -7 | |
| Máximo | 16 | 13 | 13 | 8 | -1 | 5 | |
| Erro Padrão | 0,51 | 0,54 | 0,50 | 0,39 | 0,41 | 0,44 | |
| Grupo B | | | | | | | |
| Estadística | So | S8 | S12 | S16 | $\Delta(S16-S0)$ | $\Delta(S16-S8)$ | |
| Média | 6,4 | 3,6 | 2,2 | 2 | -4,2 | -1,7 | |
| Desvio Padrão | 3,2 | 2,9 | 2,7 | 2,4 | 2,4 | 2,6 | |
| Mediana | 6 | 3 | 1 | 1 | -4 | -2 | |
| Mínimo | 1 | - | - | - | -8 | -7 | |
| Máximo | 15 | 11 | 11 | 9 | 1 | 4 | |
| Erro Padrão | 0,51 | 0,48 | 0,47 | 0,40 | 0,40 | 0,45 | |

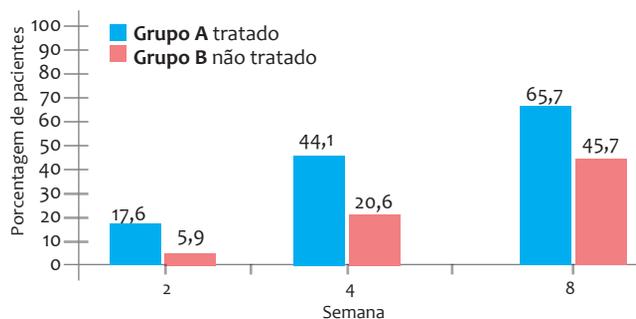


GRÁFICO 3: Escore total. Porcentagens de pacientes com melhora de pelo menos 50% em relação à So por grupo

segundo. O terceiro e o quinto apresentaram baixas porcentagens para ambos os grupos. Todas as 38 participantes foram avaliadas em relação à unha-objeto.

Foi observado na semana zero que 81% das unhas-objeto do grupo A e 90% do grupo B mostravam fragmentação da lâmina ungueal. Esse achado variou muito pouco nas semanas oito e 16 para ambos os grupos.

Eventos adversos

Durante o estudo clínico não foram registrados eventos adversos relacionados ao produto investigado.

DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se que o sinal mais frequente foi a onicosquizia, encontrada em todas as pacientes, seguida da rugosidade, presente em 60% da amostra. A presença de onicorrexe foi rara nesta amostra de pacientes, razão pela qual os resultados não foram conclusivos para avaliar a eficácia do produto nesse sinal específico; entretanto, nenhuma das pacientes com essa manifestação piorou ao longo do estudo, e a prevalência da onicorrexe na amostra permaneceu estável. A unha mais acometida foi a do primeiro quirodátilo seguida das unhas do quarto e do segundo.

Hoje em dia a avaliação da SUF é clínica. As alterações microscópicas descritas na literatura foram observadas com microscopia eletrônica. Esse método, porém, é caro e pouco prático. Por essa razão decidimos observar e descrever os achados da microscopia convencional em nossa amostra. Antes de iniciar o tratamento, observou-se, na hematoxilina-eosina, fragmentação ungueal em todas as amostras. Consideramos, inicialmente, que isso poderia corresponder clinicamente à onicosquizia. Porém, apesar da melhora clínica da onicosquizia, a fragmentação ungueal histológica não mudou. Uma hipótese é que essa fragmentação decorreria de um artefato técnico no corte dos blocos.

Durante as primeiras oito semanas houve melhora significativa na onicosquizia e na rugosidade ungueal para os dois grupos. Em ambos a proporção de pacientes com melhora superior a 50% foi semelhante. É importante destacar que antes de iniciar o estudo todas as pacientes faziam uso ininterrupto de esmalte cosmético, que durante o protocolo passou a ser aplicado apenas de quinta-feira a domingo. Dessa forma, o fato de diminuir o contato da lâmina ungueal com agentes agressores como acetona,

formaldeído e esmalte cosmético, já levou a melhora no grupo que não recebeu inicialmente o FC. Entretanto, a diminuição na média do escore de onicosquizia e a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% foram significativamente superiores para o grupo tratado com FC na primeira fase do estudo. Na segunda fase, em que houve inversão dos grupos, os bons resultados obtidos para a onicosquizia nas primeiras oito semanas para o grupo A foram mantidos até a semana 16, apesar da suspensão da aplicação do FC. Já para a rugosidade, na segunda fase, o grupo A continuou melhorando. Essa melhora foi mais evidente com o crescimento da unha. Esses resultados indicaram que, para tratar a onicosquizia e a rugosidade ungueal, o FC foi mais eficaz do que apenas a diminuição dos agentes agressores às unhas, e seus benefícios foram sustentados após a interrupção do uso. No que se refere ao escore total para unha frágil, observou-se, a partir da semana quatro, que a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% foi estatisticamente superior para o grupo A, mostrando, assim, rápido início da ação do FC. Na semana oito a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% foi estatisticamente superior para o grupo que usou FC em relação ao grupo que não utilizou o produto. Entre as semanas oito e 16 a melhora no escore total continuou para o grupo A, mesmo após a suspensão do tratamento. Esses resultados confirmaram a eficácia de FC para os sinais da SUF idiopática, mesmo quando a frequência de aplicação diminuiu para cinco dias por semana. A manutenção dos benefícios após a suspensão do uso poderia estar relacionada à ação prolongada do produto, bem como pelo controle sobre os agentes agressores (intervalo sem esmalte cosmético, esmalte sem formaldeído e removedor sem acetona).

Apesar de o tratamento ideal para a SUF com FC ser a aplicação diária durante três meses, consideramos que o esquema proposto neste estudo pode constituir posologia alternativa para as pacientes que não querem deixar de usar os esmaltes cosméticos comuns. A manutenção dos benefícios após a suspensão de FC evidenciada neste estudo sugere a orientação do tratamento em pulsoterapia, alternando intervalos de tratamento de no mínimo dois meses com intervalos de pausa. Serão, entretanto, necessários mais estudos para confirmar qual seria o período ideal de tratamento.

As figuras 1 e 2 ilustram a evolução de duas pacientes durante a primeira fase do estudo.



FIGURA 1: Evolução do paciente 7 na primeira fase do estudo



FIGURA 2: Evolução do paciente 8 na primeira fase do estudo

CONCLUSÃO

No grupo de pacientes envolvidas neste estudo os sinais mais frequentes da SUF foram a onicosquizia e a rugosidade ungueal. A mudança do hábito de cuidados das unhas, o intervalo sem as pintar e o uso de produtos menos agressivos, sem acetona e formaldeído, levaram à melhora desses sinais. O esquema alternativo de cinco aplicações de FC por semana foi mais eficaz

para o controle dos sinais da SUF do que apenas a redução dos fatores agressores. Nesta amostra não foi possível avaliar a ação do produto na onicorrexe, por estar praticamente ausente.

Este estudo, portanto, permite a proposta de esquema alternativo de uso de FC cinco vezes por semana que permite conciliar o manejo da SUF com o hábito de pintar as unhas. ●

REFERÊNCIAS

1. Van de Kerkhof Peter, Pasch M, Scher RK, Kerscher M, Gieler U, Haneke E, et al. Brittle nail syndrome: a pathogenesis-based approach with a proposed grading system. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):644-51.
2. Iorizzo M, Pazzaglia M, Piraccini BM, Tullo S, Tosti A. Brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(3):138-44.
3. Costa IMC, Souza-Carmo Nogueira L, Santiago Garcia P. Síndrome das unhas frágeis. *An Bras Dermatol.* 2007;82(3):263-7.
4. Garson JC, Baltenneck F, Leroy F, Riekkel C, Müller M. Histological structure of human nail as studied by synchrotron x-ray microdiffraction. *Cell Mol Biol.* 2000;46(6):1025-34.
5. Shelley WB, Shelley ED. Onychoschizia: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4):1127-32.
6. Colombo VE, Gerber F, Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: scanning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1127-32.
7. Helmadach M, Thielitz A, Ropke EM, Gollnick H. Age and sex variation in lipid composition of human fingernail plates. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2000;13(2):111-9.
8. Brosche T, Dressler S, Platt D. Age-associated changes in integral cholesterol and cholesterol sulfate concentrations in human scalp hair and finger nail clippings. *Aging (Milano).* 2001;13(2):131-8.
9. Sherber N, Hoch A, Coppola RN, Carter EL, Chang HL, Barsanti FR, et al. Efficacy and safety study of tazarotene cream 0,1% for the treatment of brittle nail syndrome. *Cutis.* 2011;87(2):96-103.
10. Haneke E. Onychocosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(1):95-100.
11. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev.* 2002;7(1):22-44.
12. Sparavigna A, Setaro M, Genet M, Frisenda L. Equisetum arvense in a new transungual technology improves nail structure and appearance. *J Plast Dermatol.* 2006;2(1):31-8.
13. Monti D, Saccomani P, Chetoni P, Burgalassi S, Saettone MF, Mailland F. *In vitro* transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer. *Drug Develop Indus Pharma.* 2005;31(1):11-17.