



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

Rosangela Maieski

**Aplicação de sistemas nanotecnológicos no tratamento da  
onicomicose: uma revisão da literatura**

Florianópolis  
2025

Rosangela Maieski

**Aplicação de sistemas nanotecnológicos no tratamento da  
onicomicose: uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Débora Fretes Argenta  
Coorientadora: Ma. Bianca Bernardo Port

Florianópolis  
2025

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de  
Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC**

Maieski, Rosangela

Aplicação de sistemas nanotecnológicos no tratamento  
da onicomicose: uma revisão da literatura / Rosangela  
Maieski ; orientador, Débora Fretes Argenta, coorientador,  
Bianca Bernardo Port, 2025.

52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Onicomicose. 3. Nanotecnologia. I.  
Fretes Argenta, Débora. II. Bernardo Port, Bianca . III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Farmácia. IV. Título.

Rosângela Maieski

**Aplicação de sistemas nanotecnológicos no tratamento de onicomicose: uma revisão da literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 05 de dezembro de 2025.



Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Prof.(a) Dr.(a) Débora Fretes Argenta  
Orientadora



Prof.(a) Dr.(a) Iara Fabricia Kretzer  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dr. Luiz Felipe Costa Silva  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2025.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela minha vida e que permitiu que meus objetivos fossem alcançados durante todos os meus anos de estudos. Aos meus pais, João (*in memória*) e Alzira que me apoiaram e incentivaram nos momentos difíceis, com muito amor e perseverança, sem medir esforços para me ajudar sempre que necessário. Ao meu marido Luiz Eduardo por todo apoio, incentivo e paciência, não me deixando desistir.

A minha orientadora Débora, que conduziu o trabalho com muita paciência e dedicação, indo além das expectativas, sempre disponível a compartilhar o seu conhecimento. A coorientadora Bianca por sua prestatividade e contribuição. A todos os professores, por compartilharem o conhecimento, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso. Em especial a professora Iara e professor Luiz por disponibilizarem de seu tempo e conhecimento, aceitando o convite para participar da banca deste trabalho.

A todos os colegas de curso que de alguma forma contribuíram para minha formação. À Universidade Federal de Santa Catarina Instituição que me acolheu, desafiou e transformou, não apenas em um profissional, mas em uma pessoa melhor e mais completa.

## RESUMO

A onicomicose é uma infecção fúngica que acomete as unhas e apresenta elevada prevalência na população em geral, com impacto significativo na qualidade de vida. Os tratamentos disponíveis, baseados em antifúngicos orais e tópicos, apresentam limitações relevantes. A terapia sistêmica, embora considerada padrão-ouro, requer longos períodos de tratamento e pode ocasionar efeitos adversos importantes. Por sua vez, formulações tópicas convencionais, incluindo soluções, cremes e géis, mostram baixa eficácia devido à limitada permeação dos fármacos através da placa ungueal, a qual se apresenta como uma estrutura rígida e altamente queratinizada. Nesse cenário, a nanotecnologia desponta como uma alternativa promissora, com sistemas nanoestruturados capazes de superar as barreiras estruturais da unha. Sistemas como nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas poliméricas e metálicas podem aumentar a biodisponibilidade de agentes antifúngicos devido às suas características únicas, como a grande área de superfície, que promove maior interação com as estruturas da unha. Assim, o avanço na produção de formulações a base de nanotecnologia pode contribuir para a redução do tempo de tratamento e para uma maior adesão ao tratamento. Nesse contexto, este trabalho apresenta uma revisão narrativa da literatura sobre a fisiopatologia da onicomicose, esquemas terapêuticos atuais, bem como a aplicação da nanotecnologia no manejo dessa patologia. Os estudos analisados apresentaram evidências de maior eficiência de nanoestruturas, em comparação aos tratamentos convencionais tópicos para a onicomicose. No entanto, o uso da nanotecnologia ainda requer pesquisas multidisciplinares, incluindo ensaios clínicos robustos e análises de custo-efetividade para viabilizar a sua incorporação na prática clínica.

**Palavras-chave:** onicomicose; nanotecnologia; nanoestruturas; liberação controlada; permeação ungueal.

## ABSTRACT

Onychomycosis is a fungal infection affecting the nails and has a high prevalence in the general population, significantly impacting on quality of life. Available treatments, based on oral and topical antifungal agents, present limitations. Systemic therapy, although considered the gold standard, requires prolonged treatment periods and can cause important adverse effects. In turn, conventional topical formulations, including solutions, creams, and gels, show low efficacy due to the limited permeation of drugs through the nail plate, which is a rigid and highly keratinized structure. In this context, nanotechnology has emerged as a promising alternative, offering nanostructured systems capable of overcoming the structural barriers of the nail. Systems such as solid lipid nanoparticles, nanoemulsions, liposomes, polymeric and metallic nanoparticles can increase the bioavailability of antifungal agents owing to their unique characteristics. Thus, advances in the development of nanotechnology-based formulations can contribute to reducing therapeutic duration and improving adherence to treatment. In this context, this work presents a narrative literature review on the pathophysiology of onychomycosis, current therapeutic regimens, and the application of nanotechnology in the management of the pathology. The studies analyzed showed evidence of greater efficacy of nanostructures compared to conventional treatments for onychomycosis. However, the use of nanotechnology still requires multidisciplinary research, including robust clinical trials and cost-effectiveness analyses, in order to enable its incorporation into clinical practice.

**Keywords:** onychomycosis; nanotechnology; nanostructures; controlled release; nail permeation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da anatomia da unha .....	16
Figura 2 – Representação da estrutura molecular básica da alfa-queratina .....	18
Figura 3 – Representação da molécula do dímero de cistina.....	18
Figura 4 – Classificação de onicomicose .....	22
Figura 5 – Representação esquemática de nanopartículas .....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AgNPs** – nanopartículas de prata
- AIDS** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AuNPs** – nanopartículas de ouro
- CIM** – concentração inibitória mínima
- DLSO** – onicomicose subungueal distal lateral
- DPPC** – dipalmitoifosfatidilcolina
- ELS** – dispersão de luz eletroforética
- FDA** – Administração de Alimentos e Medicamentos
- HPMC** – hidroxipropilmetilcelulose
- HPCH** – hidroxilpropilquitosana
- MEV** – microscopia eletrônica de varredura
- MET** – microscopia eletrônica de transmissão
- NLCs** – carreadores lipídicos nanoestruturados
- ODT** – onicomicose distrófica total
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- OS** – onicomicose superficial
- OSP** – onicomicose subungueal proximal
- PDI** – índice de polidispersão
- SLNs** – nanopartículas lipídicas sólidas
- ZnONPs** – nanopartículas de zinco

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
4.1 ESTRUTURA DA UNHA HUMANA.....	16
4.2 ONICOMICOSE .....	19
<b>4.2.1 Classificação das onicomicoses</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2.2 Protocolos terapêuticos para onicomicose</b> .....	<b>22</b>
4.3 SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS.....	26
<b>4.3.1 Sistemas nanoestruturados no tratamento da onicomicose</b> .....	<b>28</b>
<b>5 PERSPECTIVAS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE COM SISTEMAS NANOESTRTURADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A unha humana é uma estrutura rígida e complexa, que tem como principal função proteger as extremidades dos dedos. Além dessa função protetora, as unhas desempenham um papel estético importante, contribuindo para o bem-estar e a autoestima (Rodríguez-Takeuchi *et al.*, 2018). A sua aparência também possui relevância clínica, sendo um indicativo da condição de saúde do indivíduo (Dehavay; Richert, 2021).

Dentre as doenças infecciosas que acometem as unhas, as fúngicas são as mais prevalentes. As onicomicoses (micoses de unhas) são causadas principalmente por dermatófitos, embora também possam ser desencadeadas por fungos do gênero *Candida* ou outros gêneros (Gupta; Versteeg; Shear, 2017). Estas infecções representam cerca de 50% de todas as doenças das unhas. Sua prevalência no mundo é estimada em 10%, afetando tanto as unhas das mãos como as dos pés, essas por sua vez, de forma mais frequente.

Esses fungos têm a capacidade de desestruturar a unha pela quebra da queratina, o que pode resultar nas doenças, também conhecidas como *Tinea unguium* (onicomicose) e *Tinea pedis* (pé de atleta) (Shah *et al.*, 2025). Em análises macroscópicas, observa-se espessamento, descoloração e rachadura das unhas, que tendem a ser mais frequentes em pessoas imunossuprimidas, como portadores de síndrome da imunodeficiência humana, diabetes, obesidade, tabagismo, indivíduos com predisposição genética, psoríase e idosos (Abobakr; Fayed; Elwazzan, 2021).

Embora existam diferentes medicamentos disponíveis para as doenças fúngicas superficiais, a abordagem terapêutica ainda é desafiadora. Além disso, altas taxas de recidivas são observadas após os tratamentos convencionais. As estratégias atuais para o tratamento da onicomicose incluem a administração de medicamentos orais e tópicos (Elsayed, 2015). O tratamento oral inclui o uso de terbinafina, itraconazol ou fluconazol (fármaco de terceira linha), com duração que pode variar de doze semanas a três meses ou mais. Com relação aos tratamentos tópicos, estão disponíveis apresentações contendo efinaconazol 10%, ciclopirox 8%, amorolfina, dentre outros (Aggarwal *et al.*, 2020).

A longa duração dos esquemas terapêuticos sistêmicos necessários para o tratamento da onicomicose pode levar a efeitos colaterais significativos, como danos

hepáticos e cardíacos (Etgu, 2023). Para evitar ou pelo menos minimizar esses efeitos, o desenvolvimento de formulações tópicas é uma alternativa importante no combate das doenças ungueais. No entanto, as formas farmacêuticas tópicas convencionais, como soluções, emulsões e géis apresentam baixa eficiência devido ao curto tempo de permanência na unha. Para melhorar a taxa de permeação das substâncias ativas, esmaltes e vernizes são mais atraentes, uma vez que esses sistemas permitem um maior tempo de contato dos ativos com a lâmina ungueal (Elabbasi *et al.*, 2024).

De fato, as inovações no setor de produtos tópicos para unhas são constantes e apostam em sistemas capazes de liberar os ativos de forma contínua por longos períodos. Essa abordagem reduz os efeitos adversos cutâneos, que podem ocorrer após a liberação imediata no local, com uma alta concentração de fármaco (Krawczyk *et al.*, 2021). Porém, o desenvolvimento de produtos com alta capacidade de penetração na unha representa um grande desafio. O transporte de ativos através da lâmina ungueal precisa vencer barreiras estruturais, representadas principalmente pela sua rigidez, alta espessura e a hidratação da lâmina ungueal (Abobakret *et al.*, 2021).

Neste contexto, há um crescente interesse em pesquisas com sistemas nanotecnológicos para a aplicação em unhas. A incorporação de nanocarreadores em formulações tópicas pode promover uma ação direcionada dos ativos no foco da doença. Entre as nanoestruturas estudadas para uso nas unhas destacam-se as nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas e nanopartículas metálicas. Esses sistemas apresentam elevada área superficial devido ao reduzido tamanho de partícula ou gotícula, o que contribui para aumentar a permeação dos fármacos através das estruturas da unha (Shah *et al.*, 2025).

Com base no exposto, a realização desta revisão se justifica pela crescente expansão do uso de sistemas nanotecnológicos no tratamento da onicomicose e pela necessidade de sintetizar criticamente o estado atual desse campo. Embora diversos estudos recentes tenham explorado nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas lipídicas e outros sistemas avançados, a literatura ainda é dispersa e heterogênea quanto a métodos, resultados e aplicabilidade clínica. Assim, torna-se relevante, do ponto de vista intelectual e científico, comparar esses nanossistemas e identificar suas vantagens e limitações. Assim, esta revisão contribui para esclarecer

tendências tecnológicas e destacar os desafios ainda presentes para orientar futuras pesquisas e desenvolvimentos farmacêuticos voltados à terapia da onicomicose.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a aplicação de sistemas nanoestruturados no tratamento tópico da onicomicose.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Apresentar a estrutura funcional da unha humana;
- II. Descrever os aspectos clínicos, etiológicos e fisiopatológicos da onicomicose;
- III. Apresentar protocolos terapêuticos para a onicomicose;
- IV. Apresentar os sistemas nanotecnológicos aplicáveis ao tratamento da onicomicose;
- V. Descrever as vantagens e limitações dos principais sistemas nanoestruturados estudados para a onicomicose.
- VI. Discutir sobre as perspectivas e desafios da nanotecnologia na terapêutica da onicomicose.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária narrativa sobre o tema proposto. Como revisão narrativa, reconhece-se a possibilidade de viés por parte dos autores sem a intenção de esgotar as fontes, mas sim explorá-las de forma a proporcionar um panorama abrangente do conhecimento consolidado na literatura (Brignardello-Petersen; Santesso; Guyatt, 2025).

Esse trabalho foi baseado nos seguintes questionamentos: É possível tornar o tratamento tópico da onicomicose mais efetivo com o uso de nanotecnologia? Quais são os sistemas nanoestruturados mais estudados para aplicação nas unhas? Quais são as perspectivas e os desafios para o tratamento local da onicomicose com o uso de formulações nanotecnológicas?

Para a pesquisa teórica, foram analisados artigos de revisão e de experimentação, em periódicos especializados das áreas médicas e de ciências farmacêuticas, publicados nos últimos 10 anos. As bases de dados consultadas foram *Scopus*, *Pubmed* e *Science Direct*. Para o refinamento da busca foram empregadas as seguintes palavras-chaves: “*nail*”, “*nanotechnonology*”, “*nanoparticle*”, “*nanosystem*”, “*nanoemulsion*”, “*liposomes*” e as seguintes palavras-chaves relacionadas: “*nail infection*”, “*onychomycosis*”, “*topical treatment*”. As buscas foram feitas utilizando combinação de um ou mais dos termos ligados, juntamente com operador booleano *AND* ou *OR*.

A partir da leitura e análises dos resumos, foram selecionadas as publicações mais relevantes para esta revisão. Em seguida, os trabalhos que se adequaram ao tema foram lidos na íntegra, e a partir destes, realizado a extração e a análise dos dados.

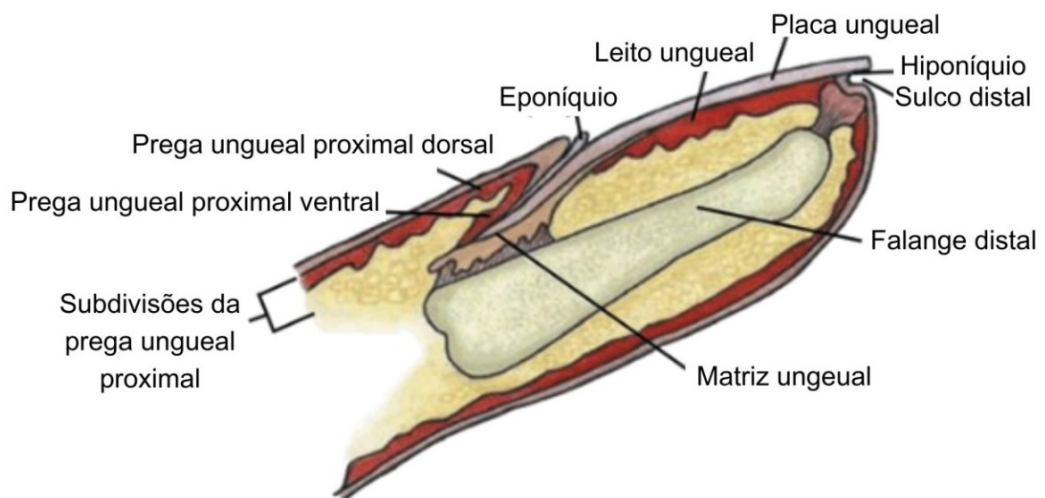
## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 ESTRUTURA DA UNHA HUMANA

A unha é um apêndice da pele composta por uma matriz queratinizada de crescimento contínuo. A sua localização na superfície dorsal da falange distal dos dedos das mãos e pés é estratégica para as funções de proteção. As unhas também auxiliam na termorregulação, contribuem para fins estéticos e na avaliação do estado de saúde dos indivíduos, podendo auxiliar no diagnóstico de doenças (Park; Lee; Kim, 2017). Análises cuidadosas de características como cor, formato, espessura e curvatura das unhas podem auxiliar no diagnóstico de doenças respiratórias e cardiovasculares, e nas deficiências nutricionais (Lee; Lipner, 2022).

A unha é composta por três partes principais: 1) placa ungueal, 2) matriz e 3) leito ungueal (Figura 1). A placa ungueal está firmemente aderida ao leito ungueal e é circundada pelas pregas ungueais, sendo a prega superior conhecida como eponíquio ou cutícula. Esta é uma extensão da epiderme, sendo responsável pela formação de uma fina camada de estrato córneo, a qual tem a função de proteger a matriz ungueal. Essa proteção impede a entrada de substâncias irritantes e de microrganismos patogênicos (Lee; Lipner, 2022).

Figura 1 - Representação esquemática da anatomia da unha



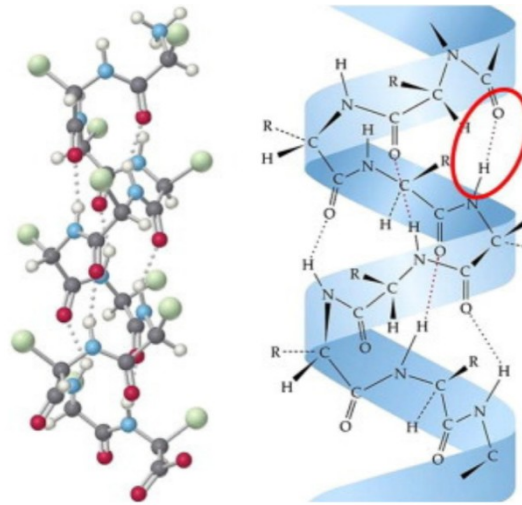
Fonte: Adaptado de Veiga et al, 2023.

A placa ungueal, também denominada de lâmina ungueal, é uma estrutura retangular rígida que recobre a superfície dorsal dos dedos e se assemelha a uma placa parcialmente plana e curva. A sua espessura varia de aproximadamente 0,5 a 0,6 mm, com uma taxa média de crescimento de 2 a 3 mm por mês. A formação dessa estrutura resulta da maturação, diferenciação e organização celular, processos que conferem resistência e flexibilidade às unhas (Cammass *et al.*, 2024; Rodriguez; Villota; Renjifo 2018).

A matriz, por sua vez, é altamente vascularizada e responsável pela produção da placa ungueal (Baswan *et al.*, 2017). Nela estão presentes nervos, vasos sanguíneos e linfáticos, que compõem a chamada de raiz da unha. Assim, a matriz forma toda ou a maior parte da placa ungueal. É nesse epitélio germinativo, presente na matriz, que ocorre a proliferação de células de queratinócitos, as quais formarão a placa ungueal (Rodriguez; Villota; Renjifo, 2018).

A unha é uma estrutura resistente e flexível, constituída predominantemente por células queratinizadas. Portanto, a sua principal proteína estrutural é a queratina, uma proteína fibrosa composta por longas cadeias polipeptídicas. Essas cadeias podem apresentar duas conformações distintas: a helicoidal curvada (alfa-queratina) e a pregueada (beta-queratina) (Figura 2). A forma predominante na unha é a alfa-queratina, caracterizada por elevadas concentrações de enxofre e por um grande número de ligações dissulfeto, altamente estáveis e resistentes, que formam a cistina (Figura 3). Além disso, essas proteínas estabelecem interações de *Van der Waals* e ligações de hidrogênio, contribuindo para a sua estabilidade estrutural (Baswan *et al.*, 2017; Shah e Jobanputra, 2018).

Figura 2 – Representação da estrutura molecular básica da alfa-queratina



Modelo de esfera e bastão da cadeia polipeptídica da alfa-queratina com conformação em alfa-hélice polipeptídica da alfa-queratina

Fonte: Adaptado e traduzido de (Wang *et al.*, 2016).

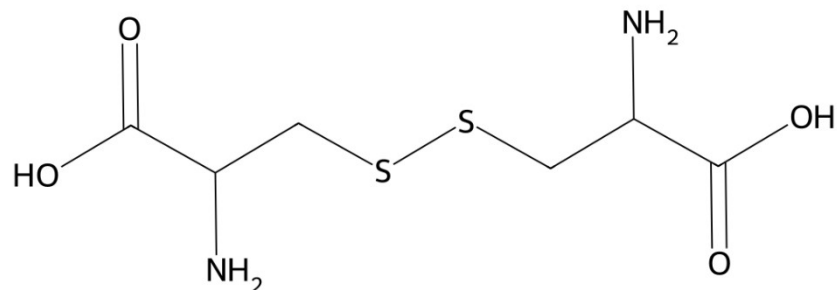


Figura 3 – Representação da molécula do dímero de cistina

Fonte: Elaborado pelo autor, com base em MolView (Bergwerf, 2023)

As pregas ungueais proximais formam uma estrutura que envolve a base da unha em três lados, conferindo estabilidade e permitindo seu crescimento adequado. O eponíquio, camada superficial da epiderme que conecta a prega ungueal proximal à placa ungueal, atua como uma barreira protetora entre essas duas estruturas (Rowe; Zubek, 2025). O leito ungueal localiza-se sob a placa ungueal e estende-se da porção distal da matriz até o hiponíquio. Trata-se de uma superfície altamente vascularizada que fornece suporte e nutrição à placa ungueal, estando firmemente ancorada à falange distal. Já o hiponíquio é a região de transição entre o leito

ungueal e a pele da ponta do dedo, situada logo abaixo da borda livre distal da unha. Ele forma uma barreira protetora que impede a entrada de agentes externos e marca a passagem do leito ungueal para a epiderme digital (Cammass *et al.*, 2024; Lai-Cheong; Mc Grath, 2025;).

Outro componente fundamental para a manutenção das propriedades e funcionalidade da unha é a água, que age como plastificante e confere flexibilidade à placa ungueal. O conteúdo lipídico da unha varia de 0,1% a 1%, e tem função crucial na formação da barreira hidrolipídica que envolve a placa ungueal. Portanto, a integridade dessa barreira é essencial para a hidratação adequada da unha, já que a redução do seu teor de água pode resultar em unhas frágeis (Elasayed, 2015).

## 4.2 ONICOMICOSE

A onicomicose é uma infecção causada por fungos que acomete a unidade ungueal, podendo atingir a lâmina, a matriz e o leito ungueal. Os principais sinais da doença incluem descoloração, espessamento e, em casos mais avançados, o descolamento da unha. A descoloração costuma ser o primeiro sintoma observado e pode variar em tonalidade, indo do branco ao amarelo, marrom, preto ou esverdeado (Leung *et al.*, 2020).

A própria anatomia da unha favorece o crescimento fúngico, o que torna a onicomicose uma condição de difícil tratamento e, muitas vezes, prolongado. Embora geralmente se desenvolva de forma crônica, a doença nem sempre apresenta processos inflamatórios evidentes (Behera *et al.*, 2024). Assim, a gravidade da infecção e suas manifestações clínicas variam de acordo com o agente etiológico envolvido e com as características imunológicas ou fisiológicas do hospedeiro.

Nos casos que acometem as unhas dos pés, o uso frequente de calçados fechados cria um ambiente escuro e úmido, que favorece a proliferação fúngica. Além disso, a pressão contínua exercida sobre as unhas enfraquece a barreira hiponiquial, favorecendo sua ruptura. Fungos que habitam a região interdigital podem, por meio de microtraumas, alcançar o espaço distal da unidade ungueal e invadir o leito ungueal. À medida que o fungo se instala e se prolifera, a lâmina começa a se desprender do leito, criando uma porta de entrada para infecções bacterianas secundárias (Prajapati; Jain; Bajpai, 2025; Shah *et al.*, 2025).

De acordo com Behera e colaboradores (2024), as manifestações agudas da onicomicose incluem hiperkeratose, acantose, espongiose e papilomatose acompanhada de edema. Com o avanço da infecção, desenvolve-se um infiltrado inflamatório denso que pode atingir a matriz ungueal viável, levando à sua degeneração progressiva. Como resposta defensiva, o leito ungueal torna-se hiperkeratósico e espessado, dificultando ainda mais a recuperação da estrutura da unha.

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da onicomicose, entre eles a idade avançada, obesidade, insuficiência venosa, diabetes mellitus e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Um estudo com 15.760 pacientes apontou forte correlação entre esses fatores e a ocorrência da infecção (Albucker *et al.*, 2023).

Dentre os principais agentes etiológicos da onicomicose encontram-se os fungos dermatófitos, fungos não dermatófitos e leveduras. Entre eles, *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* são responsáveis por aproximadamente 60 a 70% dos casos (Maskan *et al.*, 2023). Em um estudo conduzido por Gupta e colaboradores (2016), envolvendo 32.193 pacientes, 2.152 (6,68%) apresentaram diagnóstico confirmado por cultura, distribuído entre dermatófitos, fungos não dermatófitos e leveduras. Outro estudo realizado na Coreia, baseado nos prontuários de 115.846 pacientes com diagnóstico confirmado para o agente patogênico *Trichophyton rubrum* entre 1979 e 2013, reforça a predominância desse microrganismo nas infecções fúngicas das unhas (Lee *et al.*, 2015).

A fisiopatologia da onicomicose envolve uma complexa interação entre o fungo e o hospedeiro, com múltiplos processos até a instalação da doença. A infecção inicia-se com a aderência do fungo à superfície ungueal, seguida pela secreção de enzimas que degradam do tecido, além de mecanismos de evasão da resposta imune e invasão progressiva dos tecidos ungueais (Martines-Rossi, 2021; Shah *et al.*, 2025). Um fator que aumenta significativamente a patogenicidade dos fungos e contribui para a cronicidade da infecção é a formação de biofilmes, que são comunidades microbianas aderidas à placa ungueal. Essas estruturas funcionam como barreiras de proteção contra medicamentos antifúngicos e contra o sistema imunológico do hospedeiro, dificultando o tratamento (Pai; Ganavalli; Kikkeri, 2018).

#### 4.2.1 Classificação das onicomicoses

Segundo Baswan e colaboradores (2017), a onicomicose pode se manifestar por meio de diferentes formas clínicas. Para fins de diagnósticos e terapêuticos, foi proposta uma classificação baseada no agente etiológico, na área e extensão da infecção. Assim, as onicomicoses podem ser classificadas em quatro formas principais: onicomicose superficial (OS), onicomicose subungueal proximal (OSP), onicomicose subungueal distal lateral (DLSO) e onicomicose distrófica total (ODT) (Figura 4).

Na OS, a infecção é restrita à superfície da placa ungueal, podendo afetar toda a sua extensão. Trata-se de uma infecção limitada, que não compromete o leito nem a matriz ungueal (Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2017). A OSP é frequentemente causada por *Trichophyton rubrum*. Nessa forma clínica, o fungo penetra através da prega ungueal proximal, alcançando a matriz ungueal. Já a onicomicose a DLSO, que é a forma mais comum da doença, é geralmente causada por dermatófitos. A infecção tem início na região do hiponíquio, penetrando pela face inferior da lâmina ungueal, da borda distal em direção à matriz (Hasche; Podda, 2018). A ODT representa o estágio mais avançado da infecção. Nessa forma, há comprometimento completo da matriz ungueal, levando à desintegração da lâmina, deformidades acentuadas e espessamento significativo do leito ungueal (Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2017).

Figura 4 – Classificação de onicomicose



A - Onicomicose subungueal distal, B- subungueal proximal, C- superficial branca e D- onicodistrofiatotal.

Fonte: Adaptado de Veiga *et al.*, 2023.

#### 4.2.2 Protocolos terapêuticos para onicomicose

O manejo terapêutico da onicomicose envolve abordagens tópicas e sistêmicas, com o objetivo de eliminar o patógeno e restabelecer a integridade da estrutura ungueal. Na escolha da terapia deve ser considerado a gravidade da doença, agente patogênico, comorbidades pré-existentes, terapias concomitantes e custo-benefício. Cabe ressaltar a importância de selecionar um tratamento que favoreça a adesão, visto que o tempo terapêutico costuma ser prolongado (Lipner; Scher, 2019). A entrega eficaz de fármacos à unha representa um desafio devido à estrutura queratinizada densa da lâmina ungueal, que apresenta baixa permeabilidade e, portanto, limita a entrada dos agentes terapêuticos. A penetração ungueal ocorre por meio de mecanismos físicos e químicos que permitem que o fármaco atravesse a barreira queratinizada e alcance o leito e a matriz ungueal, locais onde patógenos, como os dermatófitos, se proliferam (Baswan *et al.*, 2017).

Um dos principais mecanismos de permeação através da lâmina ungueal é a difusão passiva, que depende do gradiente de concentração do fármaco aplicado na superfície da unha. Devido à natureza hidrofílica da lâmina ungueal, moléculas hidrofílicas e de baixo peso molecular tendem a apresentar maior facilidade de atravessá-la. Assim, a redução do coeficiente de permeabilidade observada com o aumento da lipofilicidade dos fármacos tem sido atribuída ao alto conteúdo de água e baixo teor de lipídios da unha. No entanto, a hidratação da unha influencia positivamente a difusão passiva, uma vez que a presença de água aumenta a

porosidade da queratina, facilitando a penetração das moléculas (Kandav; Verma, 2025).

A permeação transungueal ativa, embora menos comum, envolve a aplicação de métodos físicos, como iontoforese, ultrassom ou *lasers*, que aumentam a permeabilidade da lâmina ungueal, facilitando a liberação de antifúngicos ou outros agentes terapêuticos. Essas técnicas permitem que o fármaco alcance concentrações terapêuticas adequadas na matriz e no leito ungueal, aumentando a eficiência do tratamento (Abd-Elsalam; Abouelatta, 2023).

De acordo com Prajapati, Jain e Bajpai (2025) as atuais opções de tratamento incluem terapia oral com terbinafina, itraconazol e fluconazol; terapia tópica, através do uso de esmaltes e soluções contendo ciclopirox e amorolfina e intervenções físicas adjuvantes (desbridamento químico, desbridamento mecânico, avulsão ungueal), podendo ainda ser necessário o uso combinado desses tratamentos. Kawa e colaboradores (2019) relataram que a terapia fotodinâmica, *laser* e o uso de ultrassom podem ser opções para aumentar a permeabilidade dos medicamentos, porém ainda são necessários mais estudos sobre eficácia destes métodos.

A terapia antifúngica oral é considerada o padrão ouro para o tratamento da onicomicose. As alilaminas e azóis são as principais classes de agentes químicos utilizadas, sendo a terbinafina, itraconazol e/ou fluconazol os fármacos mais prescritos (Leung *et al.*, 2020).

A terbinafina, pertencente à classe das alilaminas, é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos) (FDA) para tratar onicomicose causadas por dermatófitos. Sua eficácia vem sendo avaliada ao longo dos anos através de diversos ensaios clínicos, apresentando taxa de cura que varia de 38 a 70% (Axler; Lipner, 2024). Devido à capacidade de se acumular nos tecidos queratinizados, o uso da terbinafina pode ser feito em pulso, nome dado a regimes intermitentes de terapia, onde o medicamento é administrado em ciclos, visando aumentar a eficiência e minimizar os efeitos adversos (Axler; Lipner, 2024). Por ser um medicamento que apresenta metabolismo de primeira passagem e depuração renal, é necessário o acompanhamento laboratorial das enzimas hepáticas durante o tratamento (Maskan *et al.*, 2023).

O Itraconazol pertence à classe dos azóis, sendo um triazol que atua na inibição da enzima 14-alfa-desmetilase, essencial para a biossíntese do ergosterol.

A interrupção deste processo resulta na depleção de ergosterol e acúmulo de 14-alfa-desmetilesterol, comprometendo a formação e permeabilidade da membrana fúngica. Como consequência, ocorre redução do crescimento fúngico (Maskan *et al.*, 2023). Estudos recentes mostram taxas de cura de aproximadamente 61% para unhas das mãos e 54% para unhas dos pés (Teaford *et al.*, 2020).

O fluconazol é um medicamento de terceira linha no tratamento da onicomicose. Esse fármaco é um antifúngico azólico, que atua inibindo a enzima fúngica lanosterol 14 alfa-desmetilase, dependente do citocromo P450. Essa ação resulta na desestabilização da parede celular do fungo e na inibição de sua replicação (Kaplan *et al.*, 2015).

O Quadro I apresenta os regimes de dosagem, mecanismos de ação e efeitos adversos dos tratamentos orais mais utilizados para onicomicose.

Quadro 1 – Protocolos terapêuticos para onicomicose

Medicação	Regime de dosagem	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Terbinafina	- Pulso: 250 mg/dia/ 4 semanas + 4 semanas de pausa  - 250 mg/dia/ 6 semanas  - 250 mg/dia/ 12-16 semanas	Inibe a enzima esqualeno epoxidase, bloqueando a síntese do ergosterol, gerando morte celular.	- Sintomas gastrointestinais; - Dispepsia - Alteração do paladar e visão - Sintomas dermatológicos - Cefaleia - Risco de comprometimento hepático.
Itraconazol	- Pulso: 200 mg/dia/ 7 dias + 21 dias sem medicamento  - 200 mg/dia / 6 semanas  - 250 mg/dia /12 -16 semanas	Inibe a enzima 14-alfa-desmetilase, bloqueando síntese do ergosterol. Desestabiliza a parede celular fúngica e inibe a replicação.	- Distúrbios gastrointestinais - Náuseas - Diarreia - Cefaleia - Risco de hepatotoxicidade - Agravamento de quadro hipertensivo
Fluconazol	- 150 mg/semana/ 6 meses - 300 mg/semana/ 12-48 semanas - 400 mg/semana/ 12-48 semanas	Inibe a enzima 14-alfa-desmetilase, bloqueando síntese do ergosterol. Desestabiliza a parede celular fúngica e inibe a replicação.	- Náuseas - Vômitos - Cefaleia - Diarreia - Prurido

Fonte: Adaptado de Aggarwal *et al.*, (2020); Axler; Lipner, (2024); Kreikkamp-Karsperset *et al.*, (2017); Leung *et al.*, (2020); Maskan *et al.*, (2023); Teaford *et al.*, (2020); Yang *et al.*, (2021).

Embora a terapia oral seja considerada o padrão-ouro, os efeitos adversos associados podem ser prejudiciais, especialmente em pacientes que utilizam múltiplos medicamentos ou apresentam comorbidades. Nesse contexto, o

tratamento tópico é uma alternativa para minimizar os problemas relacionados à terapia sistêmica (Yousefian *et al.*, 2024). A aplicação de formulações tópicas é indicada principalmente quando não há acometimento da matriz ungueal ou espessamento significativo da lâmina, como ocorre em casos de onicomicose branca superficial, onicomicose subungueal distal e onicomicose lateral precoce (Piraccini *et al.*, 2020).

Os medicamentos antifúngicos tópicos são comumente apresentados como cremes, soluções e esmaltes com concentrações de ativos que variam de 5 a 10%. O tratamento pode ter uma duração de 6 a 12 meses, ou se necessário até a recuperação total da unha, com aplicações diárias ou em dias alternados. Para promover a permeação dos ativos recomenda-se lixar as unhas antes da administração dos medicamentos. (Foley *et al.*, 2020). Os fármacos frequentemente utilizados são os derivados de hidroxipiridona, como ciclopirox e os derivados de morofilina, como amorolfina.

A amorolfina é um fungicida de amplo espectro com eficácia comprovada contra dermatófitos e leveduras. Sua ação consiste na inibição da biossíntese do ergosterol, afetando assim a membrana celular fúngica (Lipner; Scher, 2019). Enquanto o ciclopirox tem como ação farmacológica a inibição de enzimas importantes para viabilidade da célula fúngica, processo que se concretiza pela ligação a íons metálicos, especificamente através da quelação de cátions metálicos polivalentes (Monti *et al.*, 2019).

As formulações tópicas tendem a apresentar menor intensidade e frequência de efeitos adversos, quando comparados aos medicamentos sistêmicos. Geralmente, as reações se apresentam como irritação, coceira, eritema e vermelhidão próximo ao local da aplicação (Yousefian *et al.*, 2024). Contudo, apesar dos avanços, o manejo clínico da onicomicose continua sendo um desafio. A escolha do tratamento tópico depende da causa, da gravidade, do perfil do paciente e do custo-benefício. Mesmo considerando todos esses aspectos, ainda são observadas altas taxas de recorrência da doença (Kreutz; Matos; Koester, 2019).

A permeação de fármacos através da lâmina ungueal ainda é um desafio para a eficácia do tratamento tópico. Vários fatores influenciam o transporte dos fármacos até o patógeno, incluindo as condições físicas da unha, como hidratação e espessura; as propriedades físico-químicas da molécula como o tamanho (moléculas menores atravessam com mais facilidade os microcanais da lâmina

ungueal); carga (moléculas catiônicas tendem a se ligar a queratina negativamente carregada, dificultando a penetração) e solubilidade. As características da formulação também exercem influência, como o tipo de veículo, a concentração do ativo e as suas interações com a queratina (Abd-Elsalam; Abouelatta, 2023). Dessa forma, a estrutura densa e queratinizada da lâmina ungueal atua como uma barreira física, limitando a penetração e a biodisponibilidade de agentes terapêuticos. Além disso, a necessidade de tratamentos prolongados leva a baixa adesão do paciente comprometendo ainda mais os resultados clínicos (Kawa *et al.*, 2019).

Outra problemática dos tratamentos com antifúngicos é aumento da resistência a esses fármacos. Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a Lista de Patógenos Fúngicos Prioritários, que os classifica de acordo com a criticidade para a saúde pública em média, alto e crítica, o perfil de resistência antimicrobiana e a população de risco (Garvey; Rován, 2023). A resistência fúngica envolve múltiplos mecanismos, como modificação dos alvos farmacológicos, alteração em vias celulares, redução da concentração enzimática intracelular e superexpressão de proteínas de efluxo. Os fungos podem ainda fazer uso de mecanismos intrínsecos, como alteração na permeabilidade da parede celular e formação de biofilmes (Revie *et al.*, 2018).

Além disso, estudos microbiológicos indicam que os fungos, de forma semelhante às bactérias, podem formar biofilmes. Essa comunidade de microrganismos tem capacidade de se fixar em superfícies como a unha, criando uma matriz protetora que dificulta a ação de agentes antifúngicos. Acredita-se que essa barreira de biofilme possa estar associada às altas taxas de falha terapêutica no tratamento da onicomicose, contribuindo para a recorrência da doença (Christenson *et al.*, 2018).

#### 4.3 SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS

A terminologia “nano” indica uma escala de medida extremamente reduzida, sendo utilizada para representar a escala nanométrica de um bilionésimo de metro ( $10^{-9}$ ). Assim, a nanociência é o campo de estudo das estruturas com uma faixa de tamanho de 1 a 100 nanômetros (Bayda *et al.*, 2019). Quando comparados aos materiais em escala macroscópica, as nanopartículas apresentam características físico-químicas únicas, devido a sua elevada área de superfície (Huang *et al.*, 2023).

A aplicação dos conceitos da nanociência e da nanotecnologia na área da saúde passou a ser chamada de nanomedicina, e tem como objetivo o uso de nanosistemas para aperfeiçoar a profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças (Li *et al.*, 2018). Nesse contexto, os sistemas nanoestruturados introduziram uma nova perspectiva para o manejo de doenças de tratamento complexo, oferecendo vantagens promissoras, como maior estabilidade dos fármacos, elevação da biodisponibilidade, possibilidade de direcionamento a alvos específicos, redução de dose e de efeitos adversos, além de permitir liberação controlada (Anselmo; Mitragotri, 2019; Patra *et al.*, 2018).

Quanto à composição e às características físico-químicas, as nanopartículas podem ser classificadas como orgânicas, inorgânicas ou metálicas, e de carbono. As nanopartículas orgânicas, provenientes de fontes naturais, são biodegradáveis, atóxicas ou de baixa toxicidade e, em geral, sensíveis ao calor e à luz (León-Butimea *et al.*, 2021). Já as nanopartículas inorgânicas são sintetizadas a partir de materiais metálicos, como prata, óxidos metálicos, como a sílica, ou ainda sais metálicos (Mitchell *et al.*, 2021).

Os seguintes parâmetros são frequentemente analisados para a caracterização físico-química das nanoestruturas: potencial zeta, tamanho médio de partícula e distribuição de tamanho. O potencial zeta é a medida da carga elétrica superficial, sendo um indicador da estabilidade do sistema coloidal. Sistemas nanoparticulados com um alto valor de potencial zeta (maior que +/- 30 mV, em módulo), apresentam menor tendência à agregação (Muneer *et al.*, 2023; Joudeh; Linke, 2022). Assim, a estabilidade de nanopartículas ou nanogotículas em suspensão pode ser avaliada pela medida da mobilidade eletroforética, por meio de técnicas como a dispersão de luz eletroforética (ELS) (Mohamamad-Jam; Water; Greenwood, 2022).

O tamanho médio de partícula, bem como a distribuição de tamanho de partículas geralmente é analisado pela técnica de espalhamento de luz dinâmica (DLS). Essa técnica baseia-se no movimento aleatório das partículas coloidais em um fluido, resultante das colisões com as moléculas do solvente (movimento browniano). Quando um feixe de laser incide sobre a amostra, a luz é espalhada em múltiplas direções, e um detector posicionado em um ângulo específico registra a intensidade da luz dispersa, que é utilizada para determinar o tamanho das partículas (Carvalho *et al.*, 2018). Essa análise é essencial para determinar se o

tamanho das nanopartículas está de acordo com a técnica de preparo e adequada para aplicação pretendida (Filippov *et al.*, 2023). Além disso, o índice de polidispersão (PDI), calculado a partir da distribuição de tamanho de partículas é um indicativo da estabilidade do sistema. Valores de PDI abaixo de 0,3 são indicativos de boa estabilidade (Stetefeld; Mckenna; Patel, 2016).

A microscopia eletrônica, incluindo microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia eletrônica de transmissão (MET), fornece imagens de alta resolução da morfologia, forma e estrutura superficial das nanopartículas. Análises de imagens podem confirmar o tamanho e uniformidade de distribuição das nanopartículas no sistema, detectar agregação de partículas e avaliar a interação com superfícies biológicas, como a lâmina ungueal (Liew *et al.*, 2022).

A integração dessas técnicas permite uma análise do nanossistema, garantindo que parâmetros como tamanho, morfologia, estabilidade físico-química estejam adequados (Carvalho *et al.*, 2018).

#### **4.3.1 Sistemas nanoestruturados no tratamento da onicomicose**

A estrutura densa e altamente queratinizada das unhas limita o transporte de fármacos a partir de formulações tópicas convencionais. Em contrapartida, devido à maior área superficial das nanopartículas, formulações nanotecnológicas podem favorecer a difusão dos ativos através dos microcanais presentes na placa ungueal e assim promover uma maior concentração de ativos no local (Prajapati; Jain; Bajpai, 2025). Além disso, os nanocarreadores podem atuar como reservatórios eficientes, protegendo compostos ativos sensíveis de reações de degradação induzidas por luz, meio líquido e variações pH (Chen; Cheng; Doyle, 2020). Nesse contexto, diferentes tipos de nanocarreadores têm sido investigados para a administração de antifúngicos nas unhas, incluindo nanoemulsões, niossomas, lipossomas, transferossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), nanopartículas poliméricas e nanopartículas metálicas (Abd-Elsalam; Abouelatta, 2023; Behera *et al.*, 2024).

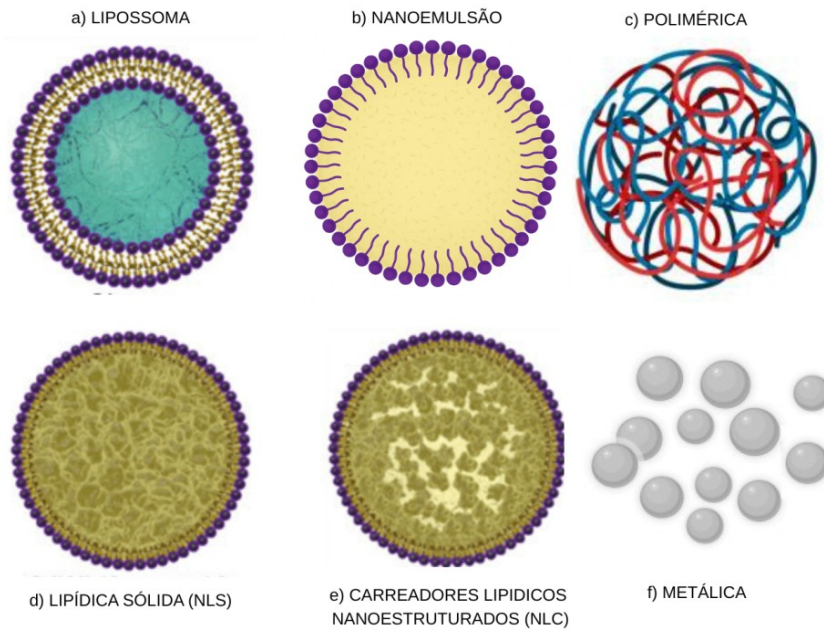


Figura 5 – Representação esquemática de nanopartículas

- a) Lipossoma; b) Nanoemulsão; c) Nanopartícula polimérica; d) Nanopartícula lipídica sólida; e) Carreadore lipídico nanoestruturado; f) Nanopartícula metálica.

Fonte: Adaptado de SEO *et al.*, (2023) e Burlec *et al.*, (2023).

As nanoemulsões são sistemas coloidais amplamente investigados para a liberação de antifúngicos, oferecendo vantagens significativas em comparação às formulações convencionais (Singh *et al.*, 2017). Elas consistem em dispersões óleo em água (o/a) ou água em óleo (a/o), estabilizadas por sistemas tensoativos (Dhamoon; Popli; Gupta, 2019). As nanoemulsões apresentam gotículas com diâmetro geralmente entre 20 e 200 nm, o que lhes confere alta área de superfície específica e maior estabilidade cinética. Além disso, permitem a encapsulação de fármacos de diferentes naturezas, tanto hidrofílicas quanto lipofílicas (Preeti *et al.*, 2023).

No contexto da onicomicose, as nanoemulsões antifúngicas permitem maior penetração dos ativos na lâmina ungueal, melhorando a biodisponibilidade do fármaco e contribuindo para a manutenção de concentrações terapêuticas prolongadas no leito e na matriz ungueal (Fatima *et al.*, 2021). O preparo de nanoemulsões pode ser realizado por métodos que empregam alta energia, como homogeneização de alta pressão, ultrassonicação e microfluidização. Essas técnicas são amplamente utilizadas para aplicar forças mecânicas capazes de quebrar as gotículas maiores em nanogotas (Wilson *et al.*, 2022). Outra abordagem para obtenção de nanoemulsões envolve métodos de baixa energia, como a

emulsificação por inversão de fase e emulsificação espontânea. A emulsificação por inversão de fase depende da curvatura do tensoativo, que pode ser alterada entre a fase oleosa e aquosa. Quando essa mudança ocorre (por alteração de temperatura ou composição) o sistema passa por um ponto de equilíbrio onde a formação de gotículas nanométricas é termodinamicamente favorável (Kotta *et al.*, 2015; Pires *et al.*, 2023). Já a emulsificação espontânea ocorre quando uma fase orgânica (composta por óleo, solvente miscível em água, podendo ter um tensoativo lipofílico) é adicionada a uma fase aquosa sob agitação, o mecanismo baseia-se na difusão rápida do solvente da fase orgânica na fase aquosa. Esse movimento rápido do solvente gera uma turbulência na interface óleo-água quebrando a fase oleosa em gotículas nanométricas de forma espontânea, que são estabilizadas pela presença do(s) tensoativo(s) (Kumar *et al.*, 2019).

No estudo de Mahtab e colaboradores (2016), sobre tratamento de onicomicose, os pesquisadores desenvolveram nanoemulsões contendo o fármaco cetoconazol e ácido tioglicólico como promotor de permeação. Esse sistema foi espessado com carbopol, tornando-o semissólido. Os resultados mostraram que a liberação do fármaco a partir dos nanoemulgéis desenvolvidos variou entre 85% e 98%, em comparação aos 55% observados para uma suspensão controle do fármaco. Os estudos de permeação, realizados com casco de cabra, também mostraram desempenho superior dos nanoemulgéis. A quantidade permeada de fármaco foi entre 63% e 78%, enquanto para a suspensão foi de aproximadamente 39%.

Fátima e colaboradores (2021) desenvolveram formulações contendo cloridrato de amorolfina, sendo uma delas um nanoemulgel. Com o objetivo de potencializar a eficiência terapêutica do ativo, o ácido undecilênico, um óleo que apresenta atividade antifúngica, foi adicionado como fase oleosa nas formulações. A nanoemulsão apresentou tamanho de gotículas médio reduzido (78,04 nm). O nanoemulgel (nanoemulsão espessada-semissólido) promoveu uma permeação transungueal do fármaco superior (73,49%), com parada a da nanoemulsão (54,81%).

Em outro estudo, Morgado e colaboradores (2017) avaliaram a eficiência de um nanoemulgel contendo cloreto de alumínio-ftalocianina para a terapia fotodinâmica no tratamento da onicomicose. O sistema foi preparado por emulsificação espontânea utilizando óleo de rícino e cremophor ELP como

tensoativo. Os autores observaram 60% de cura clínica das lesões tratadas e ausência de efeitos adversos. Entre os casos curados, 40% apresentaram exames laboratoriais negativos para infecção fúngica, indicando que o nanoemulgel entregou os agentes fotossensibilizadores de forma eficiente no local da infecção.

Segundo Prajapati, Jain e Bajpai (2025), a aplicação de nanocarreadores lipídicos sólidos representa um avanço no tratamento das infecções ungueais. Assim como as nanoemulsões, esses sistemas estão associados ao aumento da hidratação da unha, o que favorece a permeação de ativos. Essa nanotecnologia supera algumas limitações dos tratamentos convencionais ao melhorar a estabilidade e, principalmente, a penetração de fármacos através da placa ungueal. As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) são sistemas coloidais constituídos por lipídios que permanecem sólidos em temperatura ambiente e corporal. Assim como as nanoemulsões, as SLNs são dispersas em meio aquoso e estabilizadas por tensoativos, sendo empregadas principalmente como nanocarreadores de fármacos lipofílicos (Bukke *et al.*, 2024).

As SLNs apresentam potencial para promover a liberação gradual do fármaco, o que pode reduzir a necessidade de aplicações frequentes do medicamento. Entretanto, essas nanoestruturas geralmente exibem baixa eficiência de encapsulamento e instabilidade física decorrente da reorganização cristalina do lipídio (pode ocorrer expulsão do fármaco durante o armazenamento) (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2018). Para superar essas limitações, podem ser desenvolvidas carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs), formadas pela combinação de lipídios sólidos e líquidos, as quais tendem a aumentar a eficiência de encapsulamento e melhorar a estabilidade da formulação (Viegas *et al.*, 2023).

Existem diversas técnicas de preparo de nanopartículas lipídicas sólidas. A homogeneização de alta pressão é a mais usada, podendo ser realizada em alta ou baixa temperatura (Queiroz; Muehlmann, 2024). Outra técnica utilizada é a ultrassonicação, geralmente empregada em conjunto com a homogeneização de alto cisalhamento, esse método utiliza ondas ultrassônicas para reduzir o tamanho das partículas lipídicas (Stefanov; Guegleva; Andonova, 2023).

Abobakr, Fayez e Elwazzan (2021) desenvolveram nanopartículas lipídicas sólidas contendo cloridrato de terbinafina e o promotor de permeação ungueal ácido tioglicólico, empregando a técnica de sonicação. Após a caracterização, foram selecionadas as formulações que apresentaram eficiência de encapsulamento

superior a 89%. Nos ensaios microbiológicos contra *Trichophyton rubrum*, as nanopartículas selecionadas produziram zonas de inibição de 130 mm e 122 mm, valores significativamente maiores que os 73 mm observados para o creme comercial utilizado como controle.

Pereira e colaboradores (2019) desenvolveram carreadores lipídicos nanoestruturados baseado em gordura de ucuuba, contendo antifúngico cetoconazol para aplicação em unhas. O trabalho utilizou um delineamento Box-Behnken para otimizar a concentração de tensoativo, lipídio sólido e lipídio líquido, visando minimizar o tamanho de partícula e o PDI, e aumentar a eficiência de encapsulamento. As formulações otimizadas permaneceram estáveis por 30 dias, sem alterações significativas no tamanho, e na eficiência de encapsulamento de fármaco.

Em um estudo clínico randomizado com 60 participantes, avaliou-se um gel contendo terbinafina incorporada em NLCs. A formulação, preparada por ultrassonicação e composta por ácido esteárico, ácido oleico e os tensoativos Span 80 e Tween 80, liberou aproximadamente 94,71% do fármaco em 24 horas, em contraste com apenas 43,85% obtidos por uma solução padrão. Além disso, o sistema nanoestruturado demonstrou maior eficácia contra *Aspergillus ssp*, apresentando concentração inibitória mínima de 0,08 µg/mL, valor inferior ao observado para a terbinafina pura (0,25 µg/mL) (Parsay *et al.*, 2025).

Além desses sistemas nanoestruturados lipídicos, estudos com lipossomas também mostram uma maior eficiência na entrega de fármacos antifúngicos, quando comparados às formulações convencionais. Estruturalmente, os lipossomas são formados por bicamadas de fosfolipídios que envolvem um núcleo aquoso. Essa organização permite a encapsulação tanto de substâncias hidrofílicas em seu interior aquoso, quanto de substâncias lipofílicas na bicamada lipídica, o que os torna veículos versáteis para fármacos com diferentes perfis de solubilidade (Nisini *et al.*, 2018). A formação de um lipossoma é um processo de auto-organização molecular que se inicia, geralmente, com a solubilização de fosfolipídios em um solvente orgânico. Após a remoção do solvente, se inicia o processo de hidratação que induz as moléculas anfífilas a se arranjamem em bicamadas lipídicas vesiculares. Este fenômeno ocorre porque a concentração de fosfolipídio utilizada é significativamente superior a sua concentração micelar crítica (CMC), favorecendo a formação de estruturas lamelares (Shah *et al.*, 2020).

Existem diferentes técnicas de preparo de lipossomas. O método de hidratação de filme fino, por exemplo, consiste em hidratar um filme lipídico formado anteriormente pela evaporação de um solvente orgânico (Liu; Chen; Zang, 2022). Segundo Bozzuto e Molinari (2015). Outras abordagens incluem evaporação em fase reversa e injeção de solvente, que promovem a hidratação dos lipídios diretamente de uma fase orgânica. Adicionalmente, o método de desidratação-reidratação utiliza ciclos controlados de secagem para induzir a formação de vesículas pré-formadas, gerando os lipossomas.

Diferentes estudos têm indicado que os lipossomas são sistemas promissores para o tratamento da onicomicose. Por exemplo, Shah e Jobanputra (2018) desenvolveram uma formulação de esmalte contendo lipossomas compostos por DPPC (dipalmitoifosfatidilcolina), LIPOID 75 (lecitina de soja) e colesterol, preparado pela técnica de hidratação de filme fino para administração de terbinafina. A eficiência de encapsulamento nos lipossomas foi de 80%. Os resultados do estudo de permeação em unha humana mostraram um fluxo de permeação de terbinafina significativamente superior para o esmalte contendo lipossomas (12,37  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{cm}^2$ ), comparado ao da formulação controle (5,71  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{cm}^2$ ), uma dispersão de terbinafina em solução de ácido tioglicólico. No entanto, a atividade antifúngica da formulação com lipossomas (zona de inibição de 23,26 mm) foi semelhante ao do fármaco livre (zona de inibição de 24,0 mm).

Bseiso *et al.* (2016) desenvolveram vesículas contendo intensificadores de penetração, análogos aos lipossomas, à base de fosfatidilcolina para encapsular sertaconazol, visando aprimorar a entrega do fármaco antifúngico. As nanopartículas apresentaram alta capacidade de encapsulamento (77–95%) e promoveram absorção significativamente maior nas unhas em comparação ao creme comercial. Além disso, a formulação nanoestruturada demonstrou atividade antifúngica superior contra *Trichophyton rubrum*, com zona de inibição de 20,9 mm, superando o valor observado para o creme convencional (11,6 mm).

Sistemas como os transferossomas e os invasomas são considerados uma evolução ou variação especializadas lipossomas tradicionais. Gupta e colaboradores (2023) desenvolveram um gel contendo invasomas visando aprimorar a administração ungueal da terbinafina. Os invasomas foram preparados pela técnica de hidratação de filme fino, utilizando Fosolipon 90G como componente formador da vesícula. Os resultados mostraram uma eficiência de encapsulação de

74,23% e uma liberação in vitro de 85,32%. Ao comparar a atividade antifúngica do gel com invasomas à de um gel comercial de terbinafina a 1%, verificou-se uma zona de inibição de 30 mm para a formulação com invasoma, em contraste com 19 mm obtidos pelo gel comercial contra *Trichophyton rubrum*, indicando uma maior atividade antifúngica com sistema lipossomal.

Yang e colaboradores (2015) desenvolveram um gel contendo transferossomas, um tipo de lipossoma formado por fosfolipídios e surfactanes, para encapsular a terbinafina. As nanopartículas foram incorporadas em um gel com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A formulação apresentou uma eficiência de encapsulamento de 95,4% e promoveu uma absorção transungueal superior à de um creme comercial. A quantidade de terbinafina permeada após 12 horas foi de 88,52  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  e 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  a partir das nanopartículas e creme comercial, respectivamente.

O mecanismo de ação dos transferossomas baseia-se na presença de surfactantes (ex: ácidos biliares, tensoativos) incorporados à bicamada lipídica, o que confere maior maleabilidade e capacidade de deformação da vesícula ao atravessar espaços intercelulares estreitos (ou microfissuras), favorecendo o transporte profundo do fármaco (Abd-Elsalam; Abouelatta, 2023).

As nanopartículas poliméricas constituem outro tipo de nanocarreador com potencial para promover a permeação de antifúngicos nas unhas. Elas apresentam uma parede polimérica envolvendo um núcleo interno, no qual o ativo pode estar dissolvido ou disperso. Funcionam como reservatórios, permitindo uma liberação controlada e direcionada do fármaco ao local de ação. Os polímeros empregados neste tipo de nanoestrutura podem ser sintéticos, naturais ou semissintéticos (Beach *et al.*, 2024). Dependendo da composição, esses sistemas são classificados em nanocápsulas ou nanoesferas. As primeiras consistem em um sistema no qual o ativo é encapsulado em um núcleo oleoso ou aquoso, envolvido pela membrana polimérica (Dhamonn *et al.*, 2019). Já as nanoesferas são partículas sólidas e monolíticas, nas quais o ativo se encontra uniformemente disperso ou adsorvido na matriz polimérica, podendo proporcionar uma liberação mais lenta e prolongada do ativo (Puri *et al.*, 2022).

Esse processo é influenciado pela porosidade da matriz, pelo tamanho das partículas e pela afinidade química entre o fármaco e o material portador, proporcionando liberação sustentada por períodos prolongados (Ewii *et al.*, 2025). A

degradação controlada da matriz é um outro mecanismo, observado em sistemas poliméricos. Nesse caso, o fármaco é liberado conforme a matriz do nanossistema sofre degradação enzimática ou hidrolítica, possibilitando uma liberação contínua e previsível ao longo do tempo (Shah *et al.*, 2025). Além disso, a liberação por difusão combinada com desintegração física proporciona um perfil de liberação multifásico, que pode incluir liberação inicial rápida para efeito imediato, seguida de liberação sustentada para manutenção da concentração terapêutica (Wang *et al.*, 2016).

A produção de nanopartículas poliméricas baseia-se em técnicas que exploram mudanças de solubilidade dos materiais para promover a formação de estruturas em nanoescala. Entre esses métodos, destaca-se a nanoprecipitação, em que a solução do polímero em um solvente orgânico miscível em água é rapidamente adicionada a um não solvente (fase aquosa), promovendo a difusão do solvente e a supersaturação do polímero, que precipita instantaneamente na forma de nanopartículas (Beach *et al.*, 2024). Outra abordagem envolve a criação de uma emulsão inicial, como ocorre nos métodos de emulsificação-*evaporação* de solvente e emulsificação-*difusão* de solvente. Nesses processos, a solidificação das nanopartículas é obtida por meio da remoção gradual do solvente orgânico. Adicionalmente, pode ser empregado o método *salting-out*, que se baseia na adição de um eletrólito à fase aquosa para reduzir a solubilidade do polímero e, assim, induzir a formação das nanopartículas (Carreiro *et al.*, 2020).

Flores e colaboradores (2017) desenvolveram uma formulação baseada em pululana (polissacarídeo bioadesivo e formador de filme) contendo nanocápsulas poliméricas catiônicas de policaprolactona revestidas com quitosana e carregadas com o antifúngico tioconazol. O perfil de liberação do fármaco foi avaliado ao longo de três dias, através de bolsas de diálise e comparado com uma solução comercial de tioconazol. Enquanto a formulação controle liberou cerca de 80% do tioconazol nas primeiras 12 horas, as nanocápsulas demonstraram um perfil mais controlado, liberando aproximadamente 40% do fármaco no mesmo intervalo de tempo, mantendo um padrão de liberação sustentada nas horas subsequentes. Esse comportamento é particularmente vantajoso para aplicações tópicas, pois proporciona um efeito inicial seguido de ação prolongada. Ao final do período experimental (72 horas), ambas as formulações liberaram cerca de 60% do fármaco.

Puri e colaboradores (2022) desenvolveram nanoesferas poliméricas contendo cloridrato de terbinafina. O sistema foi espessado com carbômero para

obtenção de uma formulação semissólida. A eficiência da formulação foi avaliada por testes de liberação do fármaco *in vitro* e estudos de permeação transungueal. No experimento de permeação, realizado com unhas humanas, o nanogel promoveu uma maior permeação do fármaco, sendo duas vezes superior ( $0,0136 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) em comparação com a formulação controle em gel ( $0,0062 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ). Em outro estudo, nanocápsulas compostas ciclopirox e por poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA), foram preparadas por nanoprecipitação e incorporadas em um verniz de hidroxilpropilquitosana (HPCH). As nanocápsulas apresentaram um perfil de liberação prolongada. Neste estudo, foi avaliada a atividade frente ao fungo *Trichophyton rubrum* a formulação em verniz otimizada com as nanocápsulas de ciclopirox foi mais eficaz contra *Trichophyton rubrum*, reduzindo a concentração inibitória mínima (CIM) em oito vezes e aumentando a absorção do fármaco pela unha em 2,60 vezes em relação a solução padrão de ciclopirox (Gaballah; Borg; Mohamed, 2022).

As nanopartículas metálicas, como as de prata (Ag NPs), zinco (Zn ONPs) e ouro (AuNPs) têm despertado grande interesse no tratamento de infecções fúngicas, incluindo a onicomicose, devido às suas propriedades antimicrobianas intrínsecas e à capacidade de potencializar a ação de antifúngicos usados na terapia convencional. Essas partículas, em escala nanométrica apresentam alta relação superfície/volume, o que favorece interações eficientes com a membrana fúngica e permite mecanismos de ação múltiplos, incluindo geração de espécies reativas de oxigênio, desestabilização da membrana celular e interferência no metabolismo intracelular do fungo (Du *et al.*; 2021).

As nanopartículas de prata (Ag NPs) são as mais estudadas devido seu amplo espectro antimicrobiano. Elas promovem a ruptura da membrana fúngica, induzem estresse oxidativo e interferem na replicação do DNA, resultando na morte celular de dermatófitos e leveduras associados à onicomicose. A incorporação de Ag NPs em géis ou lacas antifúngicas potencializa a penetração transungueal e mantém concentrações terapêuticas prolongadas (Ewii *et al.*, 2025).

As nanopartículas de zinco (ZnONPs) apresentam atividade antifúngica dependente de tamanho e forma. São capazes de induzir estresse oxidativo, comprometendo a integridade da membrana celular. Além disso, possuem propriedades anti-inflamatórias e biocompatibilidade elevada, tornando-as

interessantes para formulações tópicas que minimizam irritação local (Tiwari *et al.*; 2017).

As nanopartículas de ouro (AuNPs) podem ser funcionalizadas com antifúngicos ou ligantes específicos, permitindo direcionamento do fármaco e aumento da eficácia terapêutica. Estudos mostram que AuNPs conjugadas a antifúngicos melhoram a permeação transungueal e potencializam a ação de ativos, especialmente em casos de infecções resistentes aos fármacos convencionais ou de infecções recorrentes (Sami *et al.*, 2019).

Existem diversos métodos de síntese de nanopartículas metálicas, incluindo a redução química, que produz nanopartículas através da redução sequencial de precursores metálicos; a síntese eletroquímica, que utiliza eletricidade para formar nanopartículas com controle de tamanho e alta pureza; a precipitação química, formando sólidos a partir de soluções supersaturadas; a decomposição térmica, que sintetiza nanopartículas de metais de transição através de altas temperaturas e a síntese sonoquímica, que utiliza ultrassom para promover reações rápidas através geração de radicais oxidantes e redutores (Huynh *et al.*, 2020).

Sami e colaboradores (2019) avaliaram a atividade antifúngica de nanopartículas de ouro (AuNPs) contra sete espécies de fungos causadores de onicomicose, isoladas de 50 pacientes, incluindo dermatófitos, leveduras e fungos não dermatófitos. Utilizando o método de difusão em ágar, os pesquisadores observaram que o efeito antifúngico aumentava com o acréscimo do volume de nanopartículas de prata. A atividade máxima foi registrada com a aplicação de 100 µg da solução (equivalente a 20 µg de nanopartículas de prata), que produziu a maior zona de inibição (19 cm) contra *Candida albicans*. Através do método de microdiluição, foram determinadas as MIC, que se mostravam variáveis entre as espécies testadas, com valores de MIC 50 (concentração que inibe 50% dos isolados) variando de 3,125 a 25 µg/mL. Além disso, as nanopartículas mostraram efeito inibitório sobre a enzima queratinase, reduzindo sua atividade em até 52,17% nos isolados mais suscetíveis (*Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus flavus* e *A. niger*), indicando que atuam tanto inibindo o crescimento fúngico, quanto bloqueando a capacidade dos fungos de degradar a queratina das unhas.

Tiwari e colaboradores (2017) produziram nanopartículas de óxido de zinco através de método biológico (síntese verde), utilizando extrato de pétalas de rosa e nitrato de zinco como precursor metálico. Os autores avaliaram a atividade

antifúngica por ensaios de difusão em disco e determinação da concentração mínima inibitória (MIC) frente a *Trichophyton mentagrophytes* e *Microsporum canis*. Os resultados mostraram maior efeito contra *Microsporum canis* (MIC: 30 µg/m L) quando comparado ao *Trichophyton mentagrophytes* (MIC: 50µg/m L). Quando combinadas com o cetoconazol, ambas as formulações apresentaram atividade antifúngica superior as nanopartículas isoladas na avaliação por disco de difusão. O resultado foi aproximadamente duas vezes maior contra *Trichophyton mentagrophytes*, com a zona de inibição aumentando de 16 mm (nanopartículas isoladas) para 32 mm (nanopartículas combinadas com cetoconazol). Contra *Microsporum canis*, observou-se um aumento de cerca de 1,2 vezes, com a zona de inibição passando de 30 mm (nanopartículas isoladas) para 36 mm (nanopartículas combinadas com cetoconazol).

De modo geral, a nanotecnologia representa um avanço significativo no tratamento da onicomicose. Os diferentes tipos de nanocarreadores abordados neste trabalho apresentam potencial para aumentar a permeação ungueal de antifúngicos, além de melhorar sua estabilidade e perfil de liberação, resultando em maior atividade. Embora ainda existam desafios, como a padronização metodológica, a reprodutibilidade e a viabilidade de produção em larga escala, os dados disponíveis sobre o aumento da permeação dos ativos nanoencapsulados e sua eficácia frente a diversas cepas fúngicas, tanto em nanocarreadores quanto em nanoestruturas metálicas, indicam que os sistemas nanotecnológicos constituem alternativas inovadoras e promissoras para o tratamento das onicomicoses.

A escolha de um nanossistema para a entrega de fármacos nas unhas deve ser avaliada de acordo com suas vantagens e desvantagens, considerando a natureza do fármaco e o alvo terapêutico. As principais vantagens e desvantagens de cada sistema estão apresentadas na Tabela II.

Com relação às nanopartículas lipídicas, há viabilidade para produção em larga escala. No entanto, a estrutura cristalina altamente ordenada das SLNs pode favorecer a expulsão do fármaco durante o armazenamento. Esse problema é parcialmente solucionado pelos NLCs, cuja matriz lipídica desorganizada permite maior eficiência de encapsulamento, maior estabilidade e melhor capacidade de carga, além de possibilitar perfis de liberação mais controlados em comparação às SLNs. No entanto, o uso de solventes orgânicos na produção dessas nanopartículas pode gerar resíduos tóxicos (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2018).

Os lipossomas, por sua vez, são os sistemas mais estudados e amplamente aprovados para uso clínico, destacando-se pela compatibilidade com estruturas biológicas e pela capacidade de encapsular uma grande variedade de fármacos. Sua principal desvantagem é a instabilidade física e química, que pode reduzir o tempo de prateleira (Jaiswal; Dudhe; Sharma, 2015).

Zielińska e colaboradores (2020) ressaltam a versatilidade das nanopartículas poliméricas, que apresentam maior estabilidade quando comparadas aos lipossomas e permitem um maior controle sobre a liberação do fármaco. Contudo, a possível toxicidade dos polímeros e dos solventes orgânicos usados na produção constitui uma desvantagem relevante, exigindo processos rigorosos de purificação e avaliação de segurança. Assim, embora ofereçam liberação controlada e proteção de moléculas bioativas, as nanopartículas poliméricas requerem atenção especial quanto à remoção de resíduos de solventes.

Por fim, as nanopartículas metálicas, como as de ouro e prata, possuem propriedades antifúngicas e podem ser obtidas a partir de biossíntese, um método que usa extratos de plantas ou microrganismos para converter íons metálicos em nanopartículas. Compostos naturais presentes nesses organismos agem como redutores e estabilizantes, criando partículas sem o uso de químicos tóxicos e em condições brandas (Rónavári *et al.*, 2021). A desvantagem é a toxicidade da nanopartícula gerada, que levanta sérias preocupações sobre sua segurança a longo prazo (Egbuna *et al.*, 2021).

Tabela 2 –Vantagens e desvantagens dos sistemas nanoestruturados.

Sistema	Características principais	Vantagens	Limitações
Nanoemulsões	Dispersão de óleo/água ou óleo/água estabilizada por tensoativos	Alta solubilização de fármacos lipofílicos, boa estabilidade cinética, fácil produção em larga escala (Singh <i>et al.</i> , 2017).	Dificuldade de solubilizar substâncias com alto ponto de fusão, alto custo de produção, uso excessivo de tensoativos, podendo danificar biomembranas. (Singh <i>et al.</i> , 2017).
Nanopartículas poliméricas	Estruturas sólidas, compostas por polímeros, em geral, biodegradáveis.	Liberação controlada e prolongada, versatilidade para encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, alta estabilidade durante armazenamento (Carreiró <i>et al.</i> , 2020).	Processos de produção mais caro-complexos usam de solventes orgânicos em alguns métodos, possível toxicidade de polímeros sintéticos (Carreiró <i>et al.</i> , 2020).
Lipossomas	Vesículas esféricas com formação de bicamada fosfolipídica e núcleo aquoso	Encapsula tanto fármaco hidrofílico (núcleo) quanto lipofílicos (bicamadas), são biocompatíveis e biodegradáveis.(Liu; Chen; Zang, 2022).	Produção complexa, baixa escalabilidade de produção, risco de toxicidade devido sensibilidade de componentes (Liu; Chen; Zang, 2022).
Nanopartículas Lipídicas Sólidas	Apresentam um núcleo composto por lipídios sólidos.	Boa estabilidade física, podem promover liberação prolongada do fármaco, opção de produção sem solventes orgânicos tóxicos, biocompatíveis(Queiroz; Muehlmann, 2024).	Encapsulam somente fármacos lipofílicos e apresentam baixa capacidade de carga. Riscos de toxicidade, custos de produção elevados, baixa escalabilidade da produção (Pandey <i>et al.</i> , 2021, Prajapati, Jain; Bajpai, 2025).
Nanopartículas lipídicas nanoestruturadas	compostas por uma mistura de lipídios sólidos e líquidos.	Eficiência de encapsulamento, estabilidade, capacidade de carga. (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2018)	potencial toxicidade, instabilidade física e dificuldades de produção em larga escala (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2018)
Nanopartículas metálicas	Inorgânicas	Atividade antifúngica intrínseca, mecanismos de ação que dificultam resistência, possibilidade de síntese verde (Tiwari <i>et al.</i> , 2017)	Potencial toxicidade e carcinogenicidade; acúmulo no organismo, conhecimento limitado sobre uso a longo prazo (Wahab <i>et al.</i> , 2023).

Fonte:

Elaborado

pela

autora.

## 5 PERSPECTIVAS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DA ONICOMICOSE COM SISTEMAS NANOESTRUTURADOS

A aplicação da nanotecnologia no tratamento da onicomicose representa uma abordagem inovadora, capaz de superar barreiras anatômicas da unha e otimizar a entrega de antifúngicos. Com isso, esses sistemas ampliam as perspectivas de sucesso terapêutico, especialmente em casos de infecções crônicas ou resistentes (Patra *et al.*, 2018).

Entre as principais perspectivas, destacam-se o desenvolvimento de sistemas híbridos que combinam nanocarreadores com terapias físicas, como laser ou terapia fotodinâmica, além da possibilidade de personalização terapêutica. Esses sistemas podem, por exemplo, incorporar simultaneamente um antifúngico e um agente anti-inflamatório para reduzir a inflamação local, ou ainda associar dois antifúngicos com mecanismos de ação distintos, permitindo ajustar o tratamento conforme a gravidade e a extensão da infecção.

Outra estratégia promissora envolve a integração de múltiplos mecanismos nanotecnológicos em um único sistema. Exemplos incluem a combinação de nanopartículas de liberação prolongada com facilitadores de permeação ungueal, ou o uso de nanocarreadores responsivos a estímulos como o pH ácido, característico do ambiente fúngico, para promover liberação direcionada do fármaco (Rajesh *et al.*, 2022, Patra *et al.*, 2018). As nanopartículas metálicas por exemplo, apresentam estabilidade química e fácil modificação superficial. Essa característica permite sua compatibilidade com outros sistemas nanoestruturados e o desenvolvimento de sistemas híbridos. Isso significa que as nanopartículas metálicas podem ser combinadas com nanopartículas poliméricas ou lipossomas, por exemplo, podendo ser incorporadas dentro desses sistemas, ou fixadas em sua superfície (Ronavari *et al.*, 2018).

Entretanto, ainda há desafios para o uso da nanotecnologia, como a padronização de protocolos de produção, caracterização e avaliação de eficácia, que são essenciais para garantir reprodutibilidade e segurança. Questões regulatórias, custos elevados de desenvolvimento e a necessidade de estudos clínicos robustos e de longo prazo também constituem barreiras significativas para o uso clínico em larga escala (Farjadian *et al.*, 2019).

Além disso, o aperfeiçoamento da avaliação de toxicidade local e sistêmica, principalmente para nanopartículas metálicas ou combinações híbridas é crucial para garantir a segurança do paciente (Ewii *et al.*, 2025). A área da nanotoxicologia busca compreender como as propriedades físico-químicas das nanopartículas como tamanho, forma, carga e revestimento superficial, influencia na interação com os sistemas biológicos. Está bem estabelecido que nanopartículas, especialmente as de menor tamanho, podem atravessar barreiras biológicas e acumular-se em órgãos, gerando risco de toxicidade.

A questão do custo-benefício também é um ponto a ser considerado. Para que uma nova terapia nanotecnológica seja adotada, ela deve mostrar não apenas melhor efeito terapêutico, mas também ser economicamente viável em comparação com os tratamentos já existentes. O alto custo de desenvolvimento e produção podem limitar o acesso a essas terapias inovadoras, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.

Assim, ainda é necessário estudos para aperfeiçoamento das formulações nanotecnológicas. Isso deve envolver testes comparativos entre diferentes sistemas nanoestruturados e medicamentos convencionais, integração com abordagens físicas e avaliação de biomarcadores, que permitam monitorar a eficácia terapêutica e a segurança dos sistemas (Mishra *et al.*, 2021).

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia da onicomicose, que é uma das infecções fúngicas mais prevalentes e de difícil tratamento, permanece sendo um desafio. As opções de medicamentos disponíveis, tanto para uso tópico como sistêmico, apresentam eficácia limitada. Isso se deve principalmente aos longos períodos de tratamento, que contribui para uma baixa adesão por parte dos pacientes e, de forma crescente, o desenvolvimento de resistência fúngica. A terapia oral, embora considerada o padrão ouro, está associada a um risco considerável de efeitos adversos, como hepatotoxicidade, e interações medicamentosas, o que restringe seu uso em pacientes com comorbidades e/ou polimedicados. Por outro lado, a terapia tópica, apesar de mais segura, enfrenta dificuldades devido a baixa taxa de permeação dos fármacos através da estrutura ungueal. Isso resulta em baixas taxas de cura e reincidência da doença.

Nesse contexto, a aplicação da nanotecnologia pode ser uma aliada para melhorar o tratamento da onicomicose. De fato, os estudos analisados mostraram que os sistemas nanoestruturados apresentam maiores taxas de permeação e liberação de fármacos, quando comparadas aos medicamentos convencionais.

Os estudos apontam que a alta capacidade de entrega de fármacos a partir de nanocarreadores lipídicos, particularmente as nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, está associada ao aumento da hidratação da unha, e da interação com os microcanais e fissuras ungueais. Já os nanocarreadores poliméricos, podem promover a permeação e o aumento da concentração local do antifúngico de forma gradual, através de uma liberação prolongada ou mesmo controlada dos ativos no local da infecção. Este perfil de liberação é particularmente vantajoso para a onicomicose, já que o tratamento tende a ser longo. Ainda, um sistema que libera o fármaco por dias ou semanas, após uma única aplicação, poderia melhorar a adesão do paciente ao tratamento. A análise de estudos com nanopartículas metálicas mostrou benefícios na aplicação dessas estruturas no manejo da onicomicose, uma vez que possuindo atividade antifúngica intrínseca, podem ser uma alternativa quando se trata de resistência aos antifúngicos tradicionais.

Em suma, a nanotecnologia representa uma alternativa promissora para o tratamento da onicomicose. Embora já existam no mercado algumas soluções baseadas nessa tecnologia, como Fungi Mai® (Podal Nano Cosméticos), PRO UNHA Silver®, Nano Gel Antimicótico® (ArtPharma), Fungiex® (Blant) e NV Nails® (Nanovetores), a produção de medicamentos nanotecnológicos ainda enfrenta desafios importantes relacionados à escalabilidade, às questões regulatórias, à segurança toxicológica e à viabilidade econômica. Assim, pesquisas futuras devem adotar uma abordagem multidisciplinar, concentrando-se não apenas na otimização das formulações, mas também na realização de estudos clínicos que permitam avaliações abrangentes de segurança e análises de custo-efetividade, possibilitando a incorporação da nanotecnologia de forma eficiente e segura no tratamento da onicomicose.

## REFERÊNCIAS

- ABOBAKR, Fatma E. *et al.* Effect of Different Nail Penetration Enhancers in Solid Lipid Nanoparticles Containing Terbinafine Hydrochloride for Treatment of Onychomycosis. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, n. 1, p. 33, 2021. Disponível em < <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01893-9#citeas>>. Acessado em 15 de junho de 2025.
- ABD-ELSALAM, Wessam H.; ABOUELATTA, Samar M. Contemporary Techniques and Potential Transungual Drug Delivery Nanosystems for The Treatment of Onychomycosis. **AAPS PharmSciTech**, v. 24, n.º 6, p. 150, 2023. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-023-02603-x#Abs1>>. Acesso em 25 de outubro de 2025.
- AGGARWAL, Rohan *et al.* Treatment and management strategies of onychomycosis. **Journal de mycologiemedicale**, v. 2, pág. 100949, 2020. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523320300457?casa\\_token=2f90MWC78UsAAAA:tfvRuspv\\_EVxYw0QALVXiqrAutVi-o5aZw\\_L1U7029VbAvkqL4CHFAAelzsgnsfg6tMRwtjS6Q](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523320300457?casa_token=2f90MWC78UsAAAA:tfvRuspv_EVxYw0QALVXiqrAutVi-o5aZw_L1U7029VbAvkqL4CHFAAelzsgnsfg6tMRwtjS6Q)>. Acesso em 24 de julho de 2025.
- ALBUCKER, Samantha Jo, *et al.* Risk Factors and Treatment Trends for Onychomycosis: A Case–Control Study of Onychomycosis Patients in the All of Us Research Program. *Journal of Fungi*, 2023, 9.7: 712. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10381528/>>. Acesso em 28 de maio 2025.
- ANSELMO, Aaron C.; MITRAGOTRI, Samir. Nanoparticles in the clinic: An update. **Bioeng Transl Med**, v. 4, n. 3, p. e10143, 2019. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6764803/>>. Acesso em 26 de setembro de 2025.
- AXLER, Eden; LIPNER, Shari R. Antifungal Selection for the Treatment of Onychomycosis: Patient Considerations and Outcomes. **Infection and Drug Resistance**, p. 819-843, 2024. Disponível em <<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38463386/>>. Acesso em 15 de abril de 2025.
- BASWAN, Sudhret *et al.* Understanding the Formidable Nail Barrier: A Review of the Nail Microstructure, Composition and Diseases. **Mycoses**, v. 60, n. 5, p. 284-295, 2017. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5383514/>> Acesso em 28 de fevereiro de 2025
- BAYDA, Sameret *et al.* The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, v. 25, n. 1, p. 112, 2019. Disponível em <<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/1/112>>. Acesso em 08 de agosto de 2025.
- BEACH, Maximilian A. *et al.* Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. **Chemical Reviews**, v. 124, n. 9, p. 5505-5616, 2024. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11086401/#sec1>>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.
- BEHERA, Jitesh Kumar *et al.* Novel Discoveries and Clinical Advancements for Treating Onychomycosis: A Mechanistic Insight. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 205, p. 115174, 2024. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X23004891>> Acesso em 16 de março de 2025.
- BRIGNARDELLO-PETERSEN, Romina; SANTESSO, Nancy; GUYATT, Gordon H. Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. **American Journal of Epidemiology**, v. 194, n. 2, p. 536-542, 2025. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11815505/>. Acessado em 15 janeiro de 2025.
- BERGWERF, Herman. **MolView**, 2023. Ferramenta online para desenhar e visualizar moléculas. Disponível em: <https://molview.org/?cid=5862/>. Acesso em: 28 nov. 2025
- BOZZUTO, Giuseppina; MOLINARI, Agnese. Liposomes as nanomedical devices. **Revista Internacional de Nanomedicina**, p. 975-999, 2015. Disponível em <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IJN.S68861>>. Acesso em 15 de julho de 2025.

BSEISO, Eman A. *et al.* Novel nail penetration enhancer containing vesicles “nPEVs” for treatment of onychomycosis. **Drugdelivery**, v. 23, n. 8, p. 2813-2819, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10717544.2015.1099059#abstract>>. Acesso em: 21 de outubro de 2025.

BUKKE, Sarad Pawar Naik *et al.* Solid lipid nanocarriers for drug delivery: design innovations and characterization strategies—a comprehensive review. **Discover Applied Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 279, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-024-05897-z> Acesso em: 20 novembro 2025.

BURLEC, Ana Flavia *et al.* Current Overview of Metal Nanoparticles’ Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications, with a Focus on Silver and Gold Nanoparticles. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 10, p. 1410, 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10610223/>>. Acessado em 20 de novembro de 2025.

CAMMAS, Claire, *et al.* Surgical anatomy of the nail. **Cirurgia e Reabilitação da Mão**, 2024, 43: 101644. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468122924000136>>. Acesso em 18 de março de 2025.

CARREIRÓ, Filipa *et al.* Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules**, v. 25, n. 3731, 2020. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7464532/>>. Acessado em 16 de setembro de 2025.

CARVALHO, Patrícia M. *et al.* Application of Light Scattering Techniques to Nanoparticle Characterization and Development. **Frontiers in chemistry**, v. 6, p. 237, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6026678/>. Acesso em: 18 novembro de 2025.

CHEN, Liang-Hsun; CHENG, Li-Chiun; DOYLE, Patrick S. Nanoemulsion-Loaded Capsules for Controlled Delivery of Lipophilic Active Ingredients. **Advanced Science**, v. 7, n. 20, p. 2001677, 2020. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7578884/#adv1941-sec-0010>>. Acesso em 21 de novembro de 2025.

CHRISTENSON, Julia K. *et al.* Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 87, 2018. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2309-608X/4/3/87>>. Acessado em 09 de março de 2025.

DEHAVAY, Florence; RICHERT, Bertrand. Nail is Systemic Disorders: Main Signs and Clues. **Clínicas Dermatológicas**, v. 39, n. 2, p. 153-173, 2021. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733863520301169?via%3Dihub>>. Acesso em 18 de março de 2025.

DHAMOON, Rupinder K.; POPLI, Harvinder; GUPTA, Madhu. Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Onychomycosis. **Nanotecnologia farmacêutica**, v. 7, n. 1, pág. 24-38, 2019. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6691844/>>. Acessado em 15 de março de 2025.

DU, Wei *et al.* Striking Back against Fungal Infections: The Utilization of Nanosystems for Antifungal Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10104, 2021. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8466259/#sec5-ijms-22-10104>>. Acessado em 05 de outubro de 2025.

EGBUNA, C. *et al.* Toxicity of Nanoparticles in Biomedical Application: Nanotoxicology. **Journal of Toxicology**, v. 2021, p. 9954443, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8376461/> Acesso em: 20 novembro de 2025.

ELABBASI, Ali *et al.* Transungual Penetration and Antifungal Activity of Prescription and Over-the-Counter Topical Antifungals: Ex Vivo Comparison. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-024-01237-6#citeas>> Acesso em 26 de setembro de 2025.

ELSAIED, Mustafa MA. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: A pharmaceutical perspective. **Journal of ControlledRelease** , v. 199, p. 132-144, 2015. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365914007652?via%3Dihub#bb0025>>. Acessado em 02 de outubro de 2025.

ETGU, F. Retrospective Analysis of Liver Enzyme Abnormalities in Patients Prescribed Terbinafine and Itraconazole for Onychomycosis. **Cureus**, v. 15, n. 9, e44914, 2023. Disponível em <[https://assets.cureus.com/uploads/original\\_article/pdf/182527/20231009-28896-13sw8yr.pdf](https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/182527/20231009-28896-13sw8yr.pdf)>. Acessado em julho de 2025.

EWII, Ugochi E. *et al.* Nanoparticles for drug delivery: Insight into in vitro and in vivo drug release from nanomedicines. **Nano TransMed** , p. 100083, 2025. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2790676025000147?via%3Dihub>>. Acessado em 08 de setembro de 2025.

FARJADIAN, Fatemeh *et al.* Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. **Nanomedicine**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 93-126, jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451076/>>. Acesso em: 04 out. 2025.

FÁTIMA, Mahak *et al.* In Silico Drug Screening Based Development of Novel Formulations for Onychomycosis Management. **Gels** , v. 7, n. 4, p. 221, 2021. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2310-2861/7/4/221>> . Acessado em 24 de setembro de 2025.

FILIPPOV, Sergey K. *et al.* Dynamic light scattering and transmission electron microscopy in drug delivery: a roadmap for correct characterization of nanoparticles and interpretation of results. **Materials Horizons** , v. 10, n. 12, p. 5354-5370, 2023. Disponível em <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/mh/d3mh00717k>>. Acesso em 16 de novembro de 2025.

FLORES, Fernanda C. *et al.* An innovative polysaccharide nanobased nail formulation for improvement of onychomycosis treatment. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** , v. 100, p. 56-63, 2017. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716305747?via%3Dihub>>. Acessado em 10 de outubro de 2025.

FOLEY, Kelly *et al.* Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2020. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6984586/>>. Acessado em 06 de outubro de 2025.

GABALLAH, Eman Yahya; BORG, Thanaa Mohammed; MOHAMED, Elham Abdelmonem. Hydroxypropyl chitosan nail lacquer of ciclopirox-PLGA nanocapsules for augmented in vitro nail plate absorption and onychomycosis treatment. **Drug Delivery** , v. 29, n. 1, p. 3304-3316, 2022. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9848413/>>. Acessado em 15 de outubro de 2025.

GARVEY, Mary; ROWAN, Neil J. Pathogenic Drug Resistant Fungi: A Review of Mitigation Strategies. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 24, n. 2, p. 1584, 2023. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9863602/>>. Acessado em 28 de setembro e 2025.

GHASEMIYEH, Parisa; MOHAMMADI-SAMANI, Soliman. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. **Pesquisa em ciências farmacêuticas**, v. 13, n. 4, p. 288-303, 2018. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6040163/>>. Acessado em 25 de setembro de 2025.

GUPTA, Aditya K.; VERSTEEG, Sarah G.; SHEAR, Neil H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. **Journal of cutaneous medicine and surgery** , v. 21, n. 6, p. 525-539, 2017. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475417716362>>. Acessado em 02 de outubro de 2025.

GUPTA, Isha *et al.* Linalool-Incorporated Synergistically Engineered Modified Liposomal Nanocarriers for Enhanced Transungual Delivery of Terbinafine against Onychomycosis. **Materials**, v. 16, n. 12, p. 4424, 2023. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10301328/>>. Acessado em 15 de outubro de 2025.

HUANG, Tao *et al.* Using inorganic nanoparticles to fight fungal infections in the antimicrobial resistant era. **Acta Biomaterialia**, v. 158, p. 56-79, 2023. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706123000181?via%3Dihub>. Acessado em 18 de setembro de 2025.

Hasche, EG, Podda, M. Onicomicose: Konzepte für die Praxis. **Dermatologista** 69, 718–725 (2018). Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-018-4255-x>>. Acessado em 15 de outubro de 2025.

HUYNH, Kim-Hung *et al.* Synthesis, Properties, and Biological Applications of Metallic Alloy Nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 5174, 2020. Disponível em <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/14/5174>>. Acessado 10 de outubro e 2025.

JAISWAL, M.; DUDHE, R.; SHARMA, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 123-127, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4362737/>. Acesso em: 20 novembro de 2025.

JOUDEH, Nadeem; LINKE, Dirk. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. **Journal of nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 262, 2022. Disponível em <<https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01477-8>>. Acessado em 28 de outubro de 2025.

KANDAV, Gurpreet; VERMA, Ankita. Transungual drug delivery: A holistic review of nail anatomy, penetration enhancement techniques, formulation strategies, and experimental models. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 107428, 2025. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224725008317?via%3Dihub>. Acessado em 10 de outubro de 2025.

KAPLAN, Yusuf Cem *et al.* Fluconazole use during breastfeeding. **Canadian Family Physician**, v. 61, n. 10, p. 875-876, out. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607332/>. Acesso em: 28 nov. 2025.

KAWA, Nisrine *et al.* ONYCHOMYCOSIS: A Review of New and Emerging Topical and Device-based Treatments. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 12, n. 10, p. 29, 2019. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6937150/>>. Acessado em 21 de setembro de 2025.

KOTTA, Sabna *et al.* Formulation of nanoemulsion: a comparison between phase inversion composition method and high-pressure homogenization method. **Drug delivery**, v. 22, n. 4, p. 455-466, 2015. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329559/>>. Acessado em 20 de novembro de 2025.

KRAWCZYK-SANTOS, Anna Paula *et al.* Enhanced nail delivery of voriconazole-loaded nanomicelles by thioglycolic acid pretreatment: A study of protein dynamics and disulfide bond rupture. [S.L.], v. 602, p. 0-0, jun. 2021. **Elsevier BV**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120597>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862134/> Acessado em: 26 outubro de 2025.

KREIJKAMP-KASPERS, Sanne *et al.* Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2017. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6483327/>>. Acessado em 25 de junho de 2025.

KREUTZ, Tainá; DE MATOS, Sheila P.; KOESTER, Letícia Scherer. Recent Patents on Permeation Enhancers for Drug Delivery Through Nails. **Patentes recentes sobre entrega e formulação de medicamentos**, v. 13, n. 3, p. 203-218, 2019. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/>>

[gov.translate.goog/articles/PMC7011684/?x\\_tr\\_sl=en&x\\_tr\\_tl=pt&x\\_tr\\_hl=pt&x\\_tr\\_pto=tc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011684/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=pt&x_tr_hl=pt&x_tr_pto=tc).  
Acessado em 02 de outubro de 2025.

KUMAR, Manish *et al.* Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. **Nutrição preventiva e ciência dos alimentos**, v. 24, n. 3, p. 225, 2019. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608247/>>. Acessado em 20 de novembro de 2025.

LAI-CHEONG, Joey E.; MCGRATH, John A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicina**, v. 45, n. 6, p. 347-351, 2017. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303917300695>>. Acessado em 30 de março de 2025.

LEE, Weon Ju *et al.* Increasing Prevalence of *Trichophyton rubrum* Identified through an Analysis of 115,846 Cases over the Last 37 Years. **Journal of Korean medical science**, v. 30, n. 5, p. 639, 2015. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4414650/>>. Acessado em 15 de outubro de 2025.

LEÓN-BUITIMEA, Angel *et al.* Nanomaterial-Based Antifungal Therapies to Combat Fungal Diseases Aspergillosis, Coccidioidomycosis, Mucormycosis, and Candidiasis. **Pathogens**, v. 10, n. 10, p. 1303, 2021. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2076-0817/10/10/1303>>. Acessado em 06 de outubro de 2025.

LEUNG, Alexander KC *et al.* Onychomycosis: An Updated Review. **Patentes recentes sobre descoberta de medicamentos para inflamação e alergia**, v. 14, n. 1, p. 32-45, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738146/>>. Acessado em 18 de setembro de 2025.

LEE, Debra K.; LIPNER, Shari R. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 694-712, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238267/>>. Acessado em 25 de setembro de 2025.

LI, Yang *et al.* Cooperativity Principles in Self-Assembled Nanomedicine. **Chemical reviews**, v. 118, n. 11, p. 5359-5391, 2018. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6524957/>>. Acessado em 02 de setembro de 2025.

LIEW, Kai Bin *et al.* A review and revisit of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. **Journal of Medicine and Life**, v. 15, n. 3, p. 328, 2022. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9015166/>>. Acessado em 16 de outubro de 2025.

LIPNER, Shari R.; SCHER, Richard K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 835-851, 2019. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962218321881?via%3Dihub>>. Acessado em 06 de setembro de 2025.

LIU, Peng; CHEN, Guiliang; ZHANG, Jingchen. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. **Moléculas**, v. 27, n. 4, p. 1372, 2022. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8879473/>>. Acessado em 26 de setembro de 2025.

MAHTAB, Asiya *et al.* Transungual Delivery of Ketoconazole Nanoemulgel for the Effective Management of Onychomycosis. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, pág. 1477-1490, 2016. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-016-0488-0>>. Acesso em 15 de outubro de 2025.

MARTINEZ-ROSSI, Nilce M., *et al.* State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. **Journal of Fungi**, 2021, 7.8: 629. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2309-608X/7/8/629#B60-jof-07-00629>>. Acessado em 16 de agosto de 2025.

MASKAN BERMUDEZ, Narges *et al.* Onychomycosis: Old and New. **Revista de Fungos**, v. 5, pág. 559, 2023.: Disponível em <https://www.mdpi.com/2309-608X/9/5/559#B5-jof-09-00559> Acesso em: 22 novembro de 2024.

MISHRA, Vijay *et al.* Nanoarchitectures in Management of Fungal Diseases: An Overview. **Applied Sciences**, v. 11, n. 15, p. 7119, 2021. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2076-3417/11/15/7119>>. Acessado em 26 de outubro de 2025.

MITCHELL, Michael J. *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature analisa a descoberta de fármacos**, v. 20, n. 2, p. 101-124, 2021. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/s41573-020-0090-8>>. Acesso em 22 de outubro de 2025.

MONTI, Daniela *et al.* Ciclopirox and Efinaconazole Transungual Permeation, Antifungal Activity, and Proficiency To Induce Resistance in *Trichophyton rubrum*. **Agentes antimicrobianos e quimioterapia**, v. 63, n. 10, p. 10.1128/aac.00442-19, 2019. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6761538/>>. Acessado em 16 de outubro de 2025.

MORGADO, Luciano Ferreira *et al.* Photodynamic Therapy treatment of onychomycosis with Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions: A proof of concept clinical trial. **Journal of Photochemistry and Photobiology Biology**, v. 173, p. 266-270, 2017. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134417306206>>. Acessado em 16 de outubro de 2025.

MOHAMMADI-JAM, Shiva; WATERS, Kristian Edmund; GREENWOOD, Richard W. A review of zeta potential measurements using electroacoustics. **Advances in Colloid and Interface Science**, [S. l.], v. 309, p. 102778, nov. 2022. DOI: 10.1016/j.cis.2022.102778. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868622001804>. Acesso em: 28 nov. 2024.

MUNEER, Rizwan *et al.* Unlocking the Power of Artificial Intelligence: Accurate Zeta Potential Prediction Using Machine Learning. **Nanomaterials**, v. 13, n. 7, p. 1209, 2023. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10096557/>>. Acessado em 25 de outubro de 2025.

NISINI, Roberto *et al.* The Multirole of Liposomes in Therapy and Prevention of Infectious Diseases. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 155, 2018. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5807682/>>. Acessado em 22 de outubro de 2025.

PAI, Varadraj; GANAVALLI, Ajantha; KIKKERI, NaveenNarayanshetty. Antifungal Resistance in Dermatology. **Jornal Indiano de Dermatologia**, v. 5, pág. 361-368, 2018. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6124242/>. Acessado em 18 de outubro de 2025.

PANDEY, Sonia *et al.* A Recent Update: Solid Lipid Nanoparticles for Effective Drug Delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 12, n. 1, p. 17, 2021. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9012924/>>. Acessado em 19 de outubro de 2025.

PARK, Ji-Hye; LEE, Dong-Youn; KIM, Noori. Nail neoplasms. **The Journal of Dermatology**, v. 44, n. 3, p. 279-287, 2017. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.13702>>. Acessado em 09 de setembro de 2025.

PARSAY, Shima *et al.* A Double-Blind Randomised Clinical Trial of Terbinafine-Nanostructured Lipid Carriers: Should We Anticipate This Strategy for Effective Topical Treatment of Onychomycosis? **Mycoses**, v. 68, n. 6, p. e70076, 2025. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12171949/>>. Acessado em 16 de setembro de 2025.

PATRA, Jayanta Kumar *et al.* Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 71, 2018. Disponível em <<https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-018-0392-8#citeas>>. Acessado em 19 de outubro de 2025.

PEREIRA, Rayanne R. *et al.* Ucuùba (*Virola surinamensis*) Fat-Based Nanostructured Lipid Carriers for Nail Drug Delivery of Ketoconazole: Development and Optimization Using Box-Behnken Design **Box-Behnken. Pharmaceutics**, v. 11, n. 6, p. 284, 2019. Disponível em <<https://www.mdpi.com/1999-4923/11/6/284>>. Acessado em 06 de outubro de 2025.

PIRACCINI, Bianca Maria *et al.* Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis. **Dermatologia e terapia**, v. 10, n. 5, p. 917-929, 2020. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7477053/>>. Acessado em 28 de outubro de 2025.

PIRES, Patrícia C. *et al.* Innovative Aqueous Nanoemulsion Prepared by Phase Inversion Emulsification with Exceptional Homogeneity. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1878, 2023. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37514064/>>. Acessado em 20 de novembro de 2025.

PRAJAPATI, Shiv Kumar; JAIN, Ankit; BAJPAI, Meenakshi. Lipid-based nanoformulations in onychomycosis therapy: addressing challenges of current therapies and advancing treatment. **RSC advances**, v. 15, n. 10, p. 7799-7825, 2025. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11895809/>>. Acessado em 18 de julho de 2025.

PREETI *et al.* Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs **Scientifica**, v. 2023, n. 1, p. 6640103, 2023. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2023/6640103>>. Acessado em 26 de setembro de 2025.

PURI, Vinam *et al.* Quality by Design Guided Development of Polymeric Nanospheres of Terbinafine Hydrochloride for Topical Treatment of Onychomycosis Using a Nano-Gel Formulation. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2170, 2022. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9611585/>>. Acessado em 15 de outubro de 2025.

QUEIROZ, Marjorie de Carvalho Vieira; MUEHLMANN, Luís Alexandre. Characteristics and Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers. **Journal of Nanotheranostics**, v. 5, n. 4, p. 188-211, 2024. Disponível em <<https://www.mdpi.com/2624-845X/5/4/12>>. Acessado em 25 de outubro de 2025.

RAJESH, Sarigama *et al.* Application of Fluconazole-Loaded pH-Sensitive Lipid Nanoparticles for Enhanced Antifungal Therapy. **ACS Applied Materials&Interfaces**, v. 14, n. 29, p. 32845-32854, 2022. Disponível em <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.2c05165>>. Acessado em 02 de novembro de 2025.

REVIE, Nicole M. *et al.* Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. **Opinião atual em microbiologia**, v. 45, p. 70-76, 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369527417300875?via%3Dihub>>. Acessado em 17 de outubro de 2025.

RODRIGUEZ-TAKEUCHI, S. Y.; VILLOTA, V.; RENJIFO, M. Anatomy and pathology of the nail and subungual space: Imaging evaluation of benign lesions. **Imagens Clínicas**, v. 52, p. 356-364, 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707118302407?via%3Dihub>>. Acessado em 25 de maio de 2025.

RÓNAVÁRI, Andrea. *et al.* Green Silver and Gold Nanoparticles: Biological Synthesis Approaches and Potentials for Biomedical Applications. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 844, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26040844> Acesso em: 24 novembro de 2025.

ROWE, Evelyn; ZUBEK, Amanda E. Nail disorders as clues to systemic disease. **Clinics in Dermatology**, v. 43, n. 2, p. 191-200, 2025. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X24002785?via%3Dihub>>. Acessado em 16 de maio de 2025.

SAMI, Aml *et al.*, Antifungal effect of gold nanoparticles on fungi isolated from onychomycosis patients. **Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 2, p. 26-42, 2019. Disponível em [https://ajps.journals.ekb.eg/article\\_70234.html](https://ajps.journals.ekb.eg/article_70234.html) . Acessado em 18 de novembro de 2025.

SEO, Y. *et al.* Recent Progress of Lipid Nanoparticles-Based Lipophilic Drug Delivery: Focus on Surface Modifications. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, artigo 772, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/772>. Acesso em: 24 nov. 2025.

SHAH, Amjad Ali *et al.* Unveiling onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and innovative treatment strategies. **Patogênese Microbiana**, v. 198, p. 107111, 2025. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401024005783?via%3Dihub>>. Acessado em 26 de novembro de 2025.

SHAH, Sanket *et al.* Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. **Advanced drug delivery reviews**, v. 154, p. 102-122, 2020. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X20300788?via%3Dihub>>. Acessado em 27 de outubro de 2025.

SHAH, Viral H.; JOBANPUTRA, Ameer. Enhanced Ungual Permeation of Terbinafine HCl Delivered Through Liposome-Loaded Nail Lacquer Formulation Optimized by QbD Approach. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 213-224, 2018. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-017-0831-0#citeas>>. Acessado em 01 de novembro de 2025.

SINGH, Yuvraj *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of controlled release**, v. 252, p. 28-49, 2017. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365917301128>>. Acessado em 18 de outubro de 2025.

STEFANOV, Stefan; GUGLEVA, Viliana; ANDONOVA, Velichka. Technological strategies for the preparation of lipid nanoparticles: an updated review. **Pharmacia**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 449-463, jul. 2023. DOI: 10.3897/pharmacia.70.e108119. Disponível em: <https://pharmacia.pensoft.net/article/108119/> Acesso em: 28 nov. 2024.

STETEFELD, J.; MCKENNA, S. A.; PATEL, T. R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. **Biophysical Reviews**, v. 8, n. 4, p. 409-427, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5425802/> Acesso em: 18 nov. 2025.

TEAFORD, Hilary R. *et al.* The Many Faces of Itraconazole Cardiac Toxicity. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 4, n. 5, p. 588-594, 2020. Disponível em <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7557188/>>. Acessado em 16 de outubro de 2025.

TIWARI, Nikita *et al.* Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles by petals extract of *Rosa indica* L., its formulation as nail paint and evaluation of antifungal activity against fungi causing onychomycosis. **IET nanobiotechnology**, v. 11, n. 2, p. 205-211, 2017. Disponível em: <https://ietresearch.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1049/iet-nbt.2016.0003>. Acessado em 20 de novembro de 2025.

VEIGA, Hajar de Cássia Ghazzaoui *et al.* Terapia fotodinâmica em fungos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 29295-29317, 2023. Disponível em <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65030/48393>>. Acesso em março de 2025.

VIEGAS, Cláudia *et al.* Solid Lipid Nanoparticles vs. Nanostructured Lipid Carriers: A Comparative Review. **Pharmaceutics**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 1593, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/6/1593> Acesso em: 15 nov. 2024.

WAHAB, Shahid *et al.* Metallic Nanoparticles: A Promising Arsenal against Antimicrobial Resistance—Unraveling Mechanisms and Enhancing Medication Efficacy. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 19, p. 14897, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14897> Acesso em: 15 novembro de 2024

WANG, Bin *et al.* Keratin: Structure, mechanical properties, occurrence in biological organisms, and efforts at bioinspiration. **Progress in Materials Science**, [S. l.], v. 76, p. 229-318, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079642515000596> Acesso em: 18 novembro de 2024

WILSON, Russell J. *et al.* Nanoemulsions for drug delivery. **Particuology**, v. 64, p. 85-97, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1674200121001176> . Acesso em: 10 novembro de 2025.

YANG, Yan *et al.* A novel drug delivery gel of terbinafine hydrochloride with high penetration for external use. **Drug Delivery**, [S. l.], v. 22, n. 8, p. 1086-1093, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447130/> . Acesso em: 28 novembro de 2024.

YANG, Yan-Li *et al.* Adverse Effects Associated With Currently Commonly Used Antifungal Agents: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 12, p. 697330, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34776941/> . Acesso em: 28 nov. 2024.

YOUSEFIAN, Faraz *et al.* Treatment Options for Onychomycosis: Efficacy, Side Effects, Adherence, Financial Considerations, and Ethics. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 24, 2024. Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10941855/#sec6> Acessado em 09 de setembro de 2025

ZIELIŃSKA, A. *et al.* Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3731, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7464532/> Acesso em: 20 nov. 2025.