



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO
TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)

ERIK MELO DE SOUSA

**ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia sidoides* Cham. PARA
TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA,
ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

JOÃO PESSOA

2025

ERIK MELO DE SOUSA

**ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia sidoides* Cham. PARA
TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA,
ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Área de concentração: Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Orientador: Profº. Dr. Fábio Correia Sampaio.

Coorientador: Profª. Drª. Esther Bastos Palitot

JOÃO PESSOA

2025

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

S725e Sousa, Erik Melo de.

Esmalte contendo óleo essencial de Lippia sidoides Cham. para tratamento de onicomose : caracterização físico-química, atividade antifúngica e avaliação clínica / Erik Melo de Sousa. - João Pessoa, 2025.
95 f. : il.

Orientação: Fábio Correia Sampaio.

Coorientação: Esther Bastos Palitot.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Atividade antifúngica - Onicomicose. 2. Lippia sidoides Cham. 3. Oléo essencial - Lippia sidoides Cham. I. Correia Sampaio, Fábio. II. Bastos Palitot, Esther. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547.9(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM
MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)



Ata da quinquagésima primeira defesa de tese de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos de **ERIK MELO DE SOUSA**, candidato ao Título de “**Doutor**” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos/UFPB.

1 Às quatorze horas (14:00) do dia treze de agosto do ano de dois mil e vinte cinco
2 (13/08/2025), reuniram-se de forma remota em caráter de Solenidade pública os membros
3 da Comissão designada para examinar **ERIK MELO DE SOUSA**, candidato ao Título de
4 “**Doutor**” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Foram
5 componentes da Banca Examinadora os Professores Doutores: Fábio Correia Sampaio
6 (orientador), Hilzeth de Luna Freire Pessoa (examinadora interna), Maria Eliane Moreira
7 Freire (examinadora interna), Nikeila Chacon de Oliveira Conde (examinadora externa) e
8 Bruna Braga Dantas (examinadora externa). Dando início aos trabalhos o presidente da
9 banca, Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio, após declarar os objetivos da reunião,
10 apresentou o candidato, **Erik Melo de Sousa**, a quem concedeu a palavra para que
11 dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado “**ESMALTE**
12 **CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia sidoides* Cham. PARA TRATAMENTO DE**
13 **ONICOMICOSE: CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E**
14 **AVALIAÇÃO CLÍNICA**”. Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de cinquenta
15 minutos, o candidato foi arguido pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida
16 passou a comissão, em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho,
17 concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação declarou o
18 presidente achar-se o examinado, **Erik Melo de Sousa**, legalmente habilitado a receber o
19 Título de “Doutor” em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, área
20 Farmácia, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a
21 expedição do Diploma que o mesmo faz jus. Os trabalhos foram encerrados determinando
22 a leitura para fins de aprovação e a lavratura da presente ata devidamente assinada por
23 todos os membros da Banca Examinadora.

João Pessoa, em 13 de agosto de 2025.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM
MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)



Documento assinado digitalmente



FABIO CORREIA SAMPAIO

Data: 14/08/2025 16:02:48-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio (presidente)

Documento assinado digitalmente



HILZETH DE LUNA FREIRE PESSOA

Data: 03/09/2025 01:09:16-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Hilzeth de Luna Freire Pessoa (Examinadora Interna)

Documento assinado digitalmente



MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE

Data: 18/08/2025 14:20:37-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Maria Eliane Moreira Freire (Examinadora Interna)

Documento assinado digitalmente



NIKEILA CHACON DE OLIVEIRA CONDE

Data: 14/08/2025 23:37:47-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Nikeila Chacon de Oliveira Conde (Examinadora Externa)

Documento assinado digitalmente



BRUNA BRAGA DANTAS

Data: 18/08/2025 11:26:19-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Bruna Braga Dantas (Examinadora Externa)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser a minha fonte de força, sabedoria e propósito. Por iluminar meus caminhos, conceder-me saúde, serenidade e perseverança para concluir mais esta etapa da minha vida. Agradeço especialmente por sempre enviar meu anjo da guarda para acompanhar e proteger cada um dos meus passos.

À minha família, base sólida em todos os momentos. Aos meus pais, Suely Melo de Sousa e Edinaldo Geraldo de Sousa, pelo amor incondicional, pelos valores que me transmitiram e por nunca medirem esforços para que eu pudesse estudar e seguir meus sonhos. Aos meus irmãos, Núbia Melo de Sousa e Bruno Melo de Sousa pelo incentivo constante e pela presença sempre firme ao meu lado.

Aos meus avós, Maria das Dores e José Afonso, por todo o carinho, apoio e orações. Cada palavra de estímulo e cada gesto de amor de vocês foram fundamentais para que eu chegassem até aqui. E aos que não estão mais presentes fisicamente, vovô Zezinho e vovó Daura, que ensinaram princípios ao meu pai e que foram passados a mim, deixo minha eterna gratidão e saudade.

À minha esposa, Isabelli Barbosa Melo, por sua paciência, compreensão e companheirismo inabalável. Por dividir comigo os desafios e alegrias desta caminhada, oferecendo sempre apoio e encorajamento mesmo nos momentos mais difíceis. Ao meu filho, Gabriel Barbosa Melo, fonte de inspiração diária, por me lembrar do verdadeiro sentido de seguir em frente e lutar pelos meus objetivos.

Ao meu sogro e à minha sogra, Joselito Fernandes e Valéria Virgínia, por todo o apoio, carinho e amor, e por estarem sempre presentes, torcendo e contribuindo para que eu pudesse alcançar mais esta conquista.

Ao meu orientador, Fábio Correia Sampaio, que me acompanha e orienta desde 2005, minha sincera gratidão e admiração. Sua dedicação, paciência e sabedoria foram fundamentais para minha formação acadêmica e pessoal. É uma honra poder tê-lo como mentor e exemplo de profissionalismo e ética.

À minha coorientadora, Esther Palitot, por sua valiosa contribuição, pelas orientações sempre precisas e pela disponibilidade em compartilhar seu conhecimento de forma generosa.

Aos meus colegas de doutorado — Ana Carolina, Vanessa Morais e Mayara Castro — pela amizade, pelas trocas de conhecimento e pelo apoio mútuo durante toda esta jornada.

Aos colegas de trabalho do Hospital HNSN, que compreenderam minhas ausências e me ajudaram a conciliar as atividades profissionais com o cronograma de aulas. Em especial, agradeço a Teresa Raquel de Medeiros, Evelyn Assis e Renata Thais, pelo apoio, compreensão e incentivo constantes.

Aos meus professores do ensino fundamental e médio da Escola Luiz Gonzaga de Albuquerque Burity, meu profundo agradecimento por todo o aprendizado, dedicação e incentivo que despertaram em mim o amor pelo conhecimento e o desejo de sempre ir além, em especial aos professores George, Angélica, Alessandra, Berenice e Tereza Cristina.

À minha banca examinadora — professores Hilzeth Freire, Nikeila Chacon, Bruna Braga e Maria Eliane —, todos pesquisadores e docentes que admiro profundamente. Sinto-me feliz e honrado em tê-los neste momento tão importante da minha trajetória. Agradeço a disponibilidade, generosidade e por aceitarem contribuir com o meu trabalho.

À Universidade Federal da Paraíba, minha casa há tantos anos, pela formação e oportunidades que me proporcionou. Em especial, ao Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL), por todo o espaço, suporte e acolhimento que foram essenciais ao desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço a toda a equipe, em especial a Alexandre, pelo auxílio constante e dedicação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (PPgDITM), por todo o conhecimento compartilhado ao longo das disciplinas e pela excelência na condução acadêmica. À secretária Adriana Tiyoko, pelo apoio, disponibilidade e atenção em todos os momentos.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese, deixo o meu mais sincero agradecimento.

**“Feliz aquele que transfere o que
sabe e aprende o que ensina.
Nada do que vivemos tem
sentido se não tocarmos o
coração das pessoas.”**

Cora Coralina

RESUMO

A onicomicose é uma infecção fúngica do tecido queratinizado da unha, causada principalmente por dermatófitos, *Candida* spp. e, com menor frequência, por fungos filamentosos não dermatófitos. A crescente resistência dos fungos aos tratamentos convencionais tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e naturais. O óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. (OELS), conhecido por suas propriedades antimicrobianas, surge como uma alternativa promissora, especialmente frente a fungos como *Candida albicans* e dermatófitos. Diante disso, este estudo teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar clinicamente uma formulação de esmalte contendo 8% de OELS. O óleo essencial foi extraído das partes aéreas da planta por arraste a vapor, seguido da preparação do esmalte e da realização de testes físico-químicos, incluindo: tempo de secagem, conteúdo não volátil, resistência à água, aspecto, pH, densidade, doseamento de timol, teste de centrifugação, avaliação dos caracteres organolépticos e estudo de estabilidade. A atividade antifúngica foi avaliada in vitro, utilizando o método de difusão em ágar frente a *Candida albicans*, e avaliado a segurança do esmalte por meio de um estudo clínico de fase I, com 20 voluntários saudáveis durante 90 dias, no qual foram monitoradas alterações clínicas e laboratoriais. O rendimento médio de OELS foi de 0,89%. O esmalte apresentou tempo de secagem de 5 minutos e 16 segundos, conteúdo não volátil de 24,2%, resistência à água de 28,26%, aspecto característico, pH de 5,96, densidade de 1,03171 mg/mL, teor de timol de 86,82%, ausência de separação de fases na centrifugação, caracteres organolépticos compatíveis com a planta, e estabilidade satisfatória (redução de 8,6% na estabilidade acelerada e 1,62% na de longa duração, em relação à concentração inicial). O esmalte contendo OE de *Lippia sidoides* Cham. demonstrou halo de inibição médio de $3,03 \pm 0,25$ mm contra *C. albicans*. No estudo clínico, não foram observadas alterações laboratoriais nem eventos adversos relevantes, indicando segurança do produto. Conclui-se que o esmalte com 8% de OELS apresenta características físico-químicas adequadas, atividade antifúngica frente a *Candida albicans* e perfil de segurança compatível com uso tópico, sendo considerado um candidato promissor como tratamento auxiliar para infecções fúngicas ungueais.

Palavras chaves: *Lippia sidoides* Cham.; Antifúngico; Esmalte; Onicomicoses

ABSTRACT

Onychomycosis is a fungal infection of the keratinized nail tissue, mainly caused by dermatophytes, *Candida* spp., and, less frequently, by non-dermatophyte filamentous fungi. The increasing resistance of fungi to conventional treatments has driven the search for more effective and natural therapeutic alternatives. The essential oil of *Lippia sidoides* Cham. (OELS), known for its antimicrobial properties, emerges as a promising option, especially against fungi such as *Candida albicans* and dermatophytes. Therefore, this study aimed to develop, characterize, and clinically evaluate a nail polish formulation containing 8% OELS. The essential oil was extracted from the aerial parts of the plant using steam distillation, followed by the preparation of the nail polish and physicochemical characterization tests, including: drying time, non-volatile content, water resistance, appearance, pH, density, thymol quantification, centrifugation test, organoleptic evaluation, and stability study. The antifungal activity was evaluated in vitro using the agar diffusion method against *Candida albicans*, and through a phase I clinical trial with 20 healthy volunteers over 90 days, in which clinical and laboratory parameters were monitored. The essential oil yielded an average of 0.89%. The nail polish showed a drying time of 5 minutes and 16 seconds, non-volatile content of 24.2%, water resistance of 28.26%, characteristic appearance, pH of 5.96, density of 1.03171 mg/mL, thymol content of 86.82%, no phase separation during centrifugation, organoleptic characteristics consistent with the plant, and satisfactory stability (8.6% reduction in accelerated stability and 1.62% in long-term stability, compared to the initial concentration). The antifungal activity showed an average inhibition halo of 3.03 ± 0.25 mm against *C. albicans*. In the clinical study, no significant laboratory alterations or adverse events were observed, indicating product safety. In conclusion, the nail polish containing 8% OELS demonstrated appropriate physicochemical properties, antifungal activity against *Candida albicans*, and a favorable safety profile for topical use, suggesting it as a promising candidate for the adjunct treatment of nail fungal infections.

Keywords: *Lippia sidoides* Cham.; antifungal; nail polish; onychomycosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Onicomicose.....	20
Figura 2. <i>Lippia sidoides</i> Cham.	23
Figura 3. Fluxograma metodológico do estudo	29
Figura 4. Metodologia desenvolvido para precipitar os componentes da base do esmalte.....	34
Figura 5. Teste do tempo de secagem do esmalte de Óleo Essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	43
Figura 6. Teste de resistência a água e pesagem na balança analítica	45
Figura 7. Placa após imersão na água	46
Figura 8. Placa seca a temperatura ambiente por 4 horas	47
Figura 9. Cromatografia (pico do timol)	47
Figura 10. Cromatografia (pico do timol e carvacrol).....	48
Figura 11. Cromatografia óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	48
Figura 12. Cromatografia (base do esmalte)	48
Figura 13. Cromatografia Esmalte com óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.	49
Figura 14. Esmalte de <i>Lippia sidoides</i> Cham. 8% após centrifugação	52
Figura 15. Óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	54
Figura 16. Controle com ciclopiroxolamina 8%.....	55
Figura 17. Base do esmalte.....	56
Figura 18. Esmalte com óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham. 8%.....	56
Figura 19. Fluxograma CONSORT	64
Figura 20. Unhas de uma participante antes e após tratamento com esmalte com óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rampa da Cromatografia Gasosa	34
Tabela 2. Valores do peso da planta coletada e seus respectivos rendimentos do Óleo Essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.	42
Tabela 3. Valores dos pesos encontrados no teste de conteúdo não volátil	44
Tabela 4. Valores dos pesos encontrados no teste de resistência à água.....	45
Tabela 5. Atividade antimicrobiana das substâncias testadas pelo método de difusão em ágar.	55
Tabela 6. Referencias da atividade antifúngica do Óleo Essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	57
Tabela 7. Teor de timol encontrado no dia 0, dia 30, dia 90, dia 180 e dia 360, nos testes de estabilidade acelerada e de longa duração	63
Tabela 8. Resultados dos exames laboratoriais antes e após o uso do esmalte contendo óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	65
Tabela 9.. Média, desvio padrão, teste T e valor p dos resultados dos exames laboratoriais antes e após a aplicação de esmalte com óleo essencial de <i>Lippia</i> <i>sidoides</i> Cham. Onde: *= p<0,05.	67
Tabela 10. Check List CONSORT (Versão adaptada para fase I)	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LDCPF	Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos
OE	Óleo Essencial
OE _S	Óleo Essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham.
pH	Potencial Hidrogeniônico
TecBioFar	Laboratório de Tecnologia e Biotecnologia Farmacêutica
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
CG-DIC	Cromatografia Gasosa acoplada à um detector de ionização de chamas.
Rpm	Rotações por minuto
SisGen	Sistema Nacional De Gestão Do Patrimônio Genético E Do Conhecimento Tradicional Associado
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Onicomicose: etiologia e opções terapêuticas.....	20
2.2 A Importância das plantas medicinais.....	21
2.3 Plantas medicinais, óleos essenciais e <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	23
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1 MATERIAL	28
4.1.1 Matérias-primas, reagentes, soluções e solventes	28
4.1.2 Equipamentos e vidrarias	28
4.2 MÉTODOS	29
4.2.1 Obtenção do material vegetal	30
4.2.2 Extração do óleo essencial da <i>Lippia sidoides</i> Cham.....	30
4.3 Avaliação da formulação	31
4.3.1 Tempo de secagem do esmalte.....	31
4.3.2 Conteúdo não volátil	31
4.3.3 Resistência a água	31
4.3.4 Teste de aspecto	32
4.4 Controle de qualidade (testes físico-químicos)	32
4.4.1 Doseamento do Timol	32
4.4.2 Teste de centrifugação	34
4.4.3 Determinação do pH aparente	35
4.4.4 Determinação da densidade relativa e densidade de massa	35
4.4.5 Avaliação dos caracteres organolépticos	35

4.4.6	Avaliação da atividade antifúngica	36
4.4.6.1	Microrganismo do estudo	36
4.4.6.2	Cultivo e preparação do inóculo para os testes microbiológicos	36
4.4.6.3	Ensaio de difusão em Agar.....	37
4.5	Estudo de estabilidade	37
4.5.1	Estabilidade acelerada	37
4.5.2	Estabilidade de longa duração	37
4.6	Estudo de fase clínica I	38
4.6.2	Critério de inclusão	39
4.6.3	Critério de exclusão	39
4.6.4	Avaliação inicial	39
4.6.5	Aplicação do esmalte	39
4.6.6	Acompanhamento	39
4.6.7	Avaliação final	40
4.6.8	Análise estatística	40

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 42

5.1	Obtenção do material vegetal e extração do óleo essencial da <i>Lippia sidoides</i> Cham..	42
5.2	Avaliação do esmalte	43
5.2.1	Tempo de secagem do esmalte.....	43
5.2.2	Conteúdo não volátil	44
5.2.3	Resistência a água	45
5.2.4	Teste de aspecto	46
5.3	Controle de qualidade (testes físico-químicos)	47
5.3.1	Doseamento do Timol	47
5.3.2	Teste de centrifugação	51
5.3.3	Determinação do pH aparente	52
5.3.4	Determinação da densidade relativa e densidade de massa	52
5.3.5	Avaliação dos caracteres organolépticos	53
5.4	Avaliação da atividade antifúngica	54
5.5	Estudo de estabilidade	59
5.5.1	Estabilidade acelerada	59
5.5.2	Estabilidade de longa duração	62
5.6	Estudo de fase clínica I	63
5.6.1	Avaliação inicial	63
5.6.2	Avaliação Clínica e Laboratorial	64
5.6.3	Resultado dos exames laboratoriais.....	65

5.6.4	Intervenção (uso do esmalte)	69
5.6.5	Acompanhamento	69
5.6.6	Avaliação final	69
6.	CONCLUSÃO.....	74
7.	LIMITAÇÕES.....	75
	REFERÊNCIAS.....	77
	ANEXO I – SISGEN.....	88
	ANEXO II– TCLE	89
	ANEXO III – COMITE DE ÉTICA.....	90
	ANEXO IV – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DA TESE.....	96

Introdução

1. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas representam um desafio significativo para a saúde pública. Quando afetam estruturas de crescimento lento, como as unhas, representa uma doença de curso prolongado e de difícil controle. Esta condição, causada principalmente por fungos dermatófitos, leveduras (*Candida* spp.) e fungos filamentosos não dermatófitos, é caracterizada por alterações na coloração, espessamento e fragilidade ungueal, impactando a qualidade de vida dos indivíduos afetados (GUZZO *et al.*, 2022). Além disso, trata-se de uma doença de curso prolongado, exigindo meses de terapia para erradicação completa do patógeno e regeneração da lâmina ungueal. O tratamento convencional baseia-se no uso de antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, os quais apresentam limitações como baixa taxa de penetração na lâmina ungueal, risco de efeitos adversos hepáticos e renais e alto custo financeiro, dificultando a adesão ao tratamento (PAULUS *et al.*, 2021).

O uso de plantas medicinais é uma prática ancestral que tem sido amplamente estudada pela comunidade científica devido ao seu potencial terapêutico (SILVA *et al.*, 2018). Entre os compostos naturais extraídos de plantas, os óleos essenciais têm se destacado por suas propriedades farmacológicas, incluindo ação antimicrobiana, anti-inflamatória e antifúngica (PAVITHRA *et al.*, 2023). Esses óleos são compostos voláteis produzidos por diversas espécies vegetais e são amplamente utilizados em formulações farmacêuticas e cosméticas (LOPES *et al.*, 2012). Um dos constituintes bioativos mais estudados dentro desse grupo é o timol, um monoterpeno fenólico encontrado em altas concentrações no óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. (MONTEIRO *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O timol possui notável atividade antifúngica, sendo capaz de inibir o crescimento de várias espécies de fungos patogênicos. Estudos demonstram que sua ação está relacionada à sua capacidade de desestabilizar a membrana celular dos fungos, levando à perda de integridade estrutural e consequente morte celular. Esse mecanismo de ação faz do timol um composto promissor para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas para o tratamento da onicomicose e outras infecções fúngicas superficiais (LIMA *et al.*, 2020).

A onicomicose, por sua vez, é uma das infecções fúngicas mais comuns, afetando cerca de 10% da população mundial e até 50% dos idosos. Os principais patógenos

envolvidos incluem *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e fungos filamentosos não dermatófitos, como *Scopulariopsis brevicaulis*. A infecção pode se manifestar de diferentes formas clínicas, incluindo onicomicose subungueal distal, superficial branca, proximal e distrófica total, cada uma exigindo um plano terapêutico específico. O tempo de tratamento pode variar de 6 a 12 meses, dependendo da extensão da infecção e do agente causador (GUZZO *et al.*, 2022).

Diante das limitações dos tratamentos convencionais, o desenvolvimento de novas formulações para o tratamento da onicomicose torna-se essencial. O esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. surge como uma alternativa inovadora, combinando os benefícios dos óleos essenciais com um sistema de liberação prolongada. Esse tipo de formulação permite que o princípio ativo permaneça em contato com a lâmina ungueal por mais tempo, aumentando sua absorção e potencializando sua ação antifúngica. Além disso, o formato de esmalte favorece a adesão dos pacientes ao tratamento, pois oferece uma opção prática e discreta para o uso diário (GUPTA *et al.*, 2000).

O presente estudo teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar a eficácia e segurança de um esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. Dessa forma, a pesquisa busca contribuir para a ampliação das opções terapêuticas disponíveis, aliando inovação farmacêutica ao uso sustentável de recursos naturais, promovendo uma alternativa acessível e eficaz para o tratamento da onicomicose.

Fundamentação Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Onicomicose: etiologia e opções terapêuticas

A onicomicose (Figura 2) é uma infecção fúngica das unhas causada principalmente por fungos dermatófitos, leveduras do gênero *Candida* e fungos filamentosos não dermatófitos (GUPTA *et al.*, 2021).

Figura 1. Onicomicose



Fonte: <https://www.istockphoto.com/br/foto/infec%C3%A7%C3%A3o-de-fungos-na-m%C3%A3o-de-unhas-dedo-com-onicomicose-infec%C3%A7%C3%A3o-f%C3%BAngica-em-unhas-gm831873372-135352101>

Essa condição pode afetar tanto as unhas das mãos quanto dos pés, sendo caracterizada por espessamento, descoloração, fragilidade e desintegração da lámina ungueal (RICH *et al.*, 2020). Estudos apontam que a onicomicose representa cerca de 50% das doenças ungueais e acomete de 10% a 30% da população mundial, variando de acordo com fatores como idade, hábitos de higiene e condições climáticas (ZHANG *et al.*, 2022).

As unhas são estruturas compostas principalmente por queratina dura, originadas da matriz ungueal localizada sob a pele na base da unha. O crescimento da unha

ocorre a partir dessa matriz, onde células epiteliais se proliferam, queratinizam e empurram as camadas mais antigas para fora, formando a lâmina ungueal. Em média, as unhas das mãos crescem cerca de 3 mm por mês, enquanto as dos pés crescem mais lentamente, aproximadamente 1 mm por mês (SCHER & DANIEL, 2005). Essa taxa de crescimento, juntamente com a integridade da lâmina e do leito ungueal, influencia diretamente a suscetibilidade a infecções como a onicomicose.

Os tratamentos convencionais incluem antifúngicos sistêmicos e tópicos, como terbinafina, itraconazol e ciclopirox olamina (PAULUS *et al.*, 2021). No entanto, a eficácia do tratamento pode ser comprometida por fatores como baixa penetração dos antifúngicos na lâmina ungueal e efeitos adversos sistêmicos (SINGH *et al.*, 2022). Diante desses desafios, o desenvolvimento de novas formulações tópicas, como as baseadas em extratos vegetais e óleos essenciais, tem se mostrado uma abordagem promissora (FERNANDES *et al.*, 2023). O uso do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. como agente antifúngico tópico vem sendo amplamente estudado, apresentando resultados promissores na inibição do crescimento fúngico e na melhoria das condições ungueais, destacando-se como uma alternativa viável e inovadora para o tratamento da onicomicose.

2.2A Importância das plantas medicinais

As plantas medicinais têm desempenhado um papel fundamental na história da humanidade, sendo utilizadas por diversas civilizações ao longo dos séculos para tratar doenças e promover a saúde (SIMÕES *et al.*, 2017). Desde os antigos egípcios e chineses até as sociedades indígenas contemporâneas, as plantas sempre foram fonte de cura e conhecimento (LORENZI; MATOS, 2020). Com o avanço da ciência e da tecnologia, a fitoterapia evoluiu, possibilitando o estudo aprofundado dos compostos bioativos presentes nas plantas e suas aplicações terapêuticas (YUNES; PEDROSA, 2020).

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse científico no potencial terapêutico das plantas medicinais, impulsionado pela busca por alternativas naturais para o tratamento de diversas patologias (VEIGA JUNIOR, 2009). A biodiversidade brasileira, uma das mais ricas do mundo, oferece um vasto campo de pesquisa para a descoberta de novas moléculas com propriedades farmacológicas (BRASIL, 2018).

Estudo destaca a importância dessas plantas na produção de medicamentos, cosméticos e suplementos alimentares, reforçando sua relevância na indústria farmacêutica (FERRAZ *et al.*, 2020).

A relação entre biodiversidade e pesquisa farmacêutica tem sido um dos principais focos de estudos nos últimos anos. Segundo pesquisas recentes, diversas espécies vegetais apresentam propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, contribuindo para o desenvolvimento de novas terapias. Além disso, a biotecnologia tem permitido a extração e síntese de compostos ativos, ampliando as possibilidades de aplicação medicinal das plantas (CASTRO; FERREIRA, 2020) (SANTOS *et al.*, 2021).

No contexto da saúde pública, as plantas medicinais desempenham um papel essencial, especialmente em regiões onde o acesso a medicamentos industrializados é limitado (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Políticas públicas têm sido implementadas para incentivar o uso racional de fitoterápicos e garantir sua segurança e eficácia (BRASIL, 2020). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou diversas plantas medicinais em sua Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), permitindo sua utilização em programas de atenção básica à saúde (SILVA; SOUZA, 2022).

Nas regiões Norte e Nordeste do país, a análise da cadeia produtiva de fitoterápicos identificou arranjos produtivos locais voltados ao cultivo e extrativismo sustentável, frequentemente associados a práticas de governança comunitária (CIÊNCIA & SAÚDE COLETIVA, 2021). No semiárido nordestino, por exemplo, observa-se que apenas 32% dos profissionais da atenção primária se sentem aptos a prescrever fitoterápicos, apesar de reconhecerem sua relevância terapêutica e cultural (MONTE *et al.*, 2021).

Entretanto, apesar dos avanços, ainda há desafios a serem superados, como a necessidade de mais estudos clínicos que comprovem a eficácia e segurança dos fitoterápicos, além da regulamentação mais clara para seu uso (COSTA; RIBEIRO, 2021). O incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos de origem vegetal é essencial para ampliar o conhecimento sobre essas substâncias e garantir sua utilização de forma segura e eficaz (MENDONÇA *et al.*, 2020).

A sustentabilidade também é um aspecto crucial no uso das plantas medicinais. A exploração descontrolada de espécies ameaça a biodiversidade e compromete a disponibilidade desses recursos naturais (GOMES *et al.*, 2019). Dessa forma, é

necessário promover estratégias de cultivo sustentável, garantindo a conservação das espécies e a manutenção dos benefícios terapêuticos que elas oferecem (ALMEIDA; CARVALHO, 2021).

2.3 Plantas medicinais, óleos essenciais e *Lippia sidoides* Cham.

A *Lippia sidoides* Cham. (Figura 2), conhecida popularmente como alecrim-pimenta, é uma planta nativa do Brasil pertencente à família Verbenaceae.

Figura 2. *Lippia sidoides* Cham.



Legenda: Vista geral do arbusto do alecrim pimenta (*Lippia sidoides* Cham.)
Fonte: <https://hortomedicinal.webnode.com.br/products/produto-2/>

Seu uso medicinal tem sido amplamente documentado na literatura científica, especialmente devido às suas propriedades antimicrobianas, antifúngicas e anti-inflamatórias (SANTOS *et al.*, 2022). Essa espécie é amplamente encontrada no semiárido brasileiro, sendo valorizada tanto pelo seu potencial terapêutico quanto pela sua resistência a condições climáticas adversas (FERREIRA *et al.*, 2021).

O gênero *Lippia* sp. possui cerca de 200 espécies de ervas, arbustos e pequenas árvores, destacando-se pelo aroma forte e agradável, além do seu aspecto atrativo na época da floração (ALMEIDA *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2002; PASCUAL *et al.*, 2001). A espécie *L. sidoides* Cham. está incluída na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), constituída de espécies vegetais com potencial de

avançar nas etapas da cadeia produtiva e de gerar produtos de interesse do Ministério da Saúde do Brasil.

O óleo essencial extraído das folhas da *Lippia sidoides* Cham. é rico em compostos fenólicos, como o timol e o carvacrol, que são responsáveis por grande parte de suas propriedades biológicas (RODRIGUES *et al.*, 2023). Estudos recentes demonstram que esses compostos possuem alta eficácia contra bactérias resistentes a antibióticos convencionais, o que torna essa espécie uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos naturais (FARHADI *et al.*, 2024; SHAHI *et al.*, 2024; CASTRO-MONTEIRO *et al.*, 2021; LIMA *et al.*, 2020).

O timol é o componente marjoritário, porém é altamente hidrofóbico, com solubilidade aquosa limitada e tendência à cristalização ou precipitação em meio aquoso. Mesmo em micelas com surfactantes como *Tween* 80, a solubilização máxima é baixa (~0,2 % em emulsão 2 % *Tween* 80), o que pode gerar turbidez e instabilidade (DEND *et al.*, 2016), o que pode interferir na estabilidade do esmalte se trabalhado isoladamente com o timol, porém essa instabilidade não é observada quando encontrado em associação aos demais componentes do OE de *Lippia sidoides* Cham. Outro fator contribuinte para o uso do OE é que estudos mostram que existe um sinergismo entre o timol e os demais componentes, aumentando o efeito antifúngico (LÜTZ-EDELMANN *et al.*, 2015; BOTELHO *et al.*, 2007).

Além das propriedades antimicrobianas, pesquisas indicam que a *Lippia sidoides* Cham. também apresenta atividade antioxidante, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e prevenção de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (COSTA *et al.*, 2022). O potencial cicatrizante dessa planta também tem sido explorado, mostrando-se eficaz na regeneração de tecidos epiteliais e no tratamento de feridas infectadas (MARTINS *et al.*, 2021).

No âmbito da fitoterapia, a *Lippia sidoides* Cham. é frequentemente utilizada na formulação de produtos cosméticos e farmacêuticos, incluindo sabonetes antissépticos, cremes e loções com propriedades anti-inflamatórias e antifúngicas (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Essa versatilidade reforça a importância da pesquisa contínua sobre suas propriedades e aplicações, visando expandir seu uso na medicina tradicional e na indústria farmacêutica.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver esmalte de unha antimicótico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. e realizar a caracterização físico-química, antifúngica e avaliação clínica de toxicidade desse esmalte

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter o OE de *Lippia sidoides* Cham. para desenvolvimento de esmalte com potencial antimicótico;
- Desenvolver o esmalte contendo OE de *Lippia sidoides* Cham.
- Realizar experimentos de caracterização física de esmalte contendo 8% do OE de *Lippia sidoides* Cham.;
- Realizar experimentos de caracterização química de esmalte contendo 8% do OE de *Lippia sidoides* Cham.;
- Avaliar a atividade biológica (antifúngica) *in vitro* de esmalte contendo 8% do OE de *Lippia sidoides* Cham. contra cepas de *Candida albicans*;
- Investigar a estabilidade acelerada e de longa duração da formulação de esmalte contendo 8% do OE de *Lippia sidoides* Cham.;
- Realizar Ensaio Clínico de Fase I.

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Matérias-primas, reagentes, soluções e solventes

- Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Alderich Ltda, São Paulo, Brasil)
- Solução salina 0,9% obtida a partir de NaCl (Sigma®)
- Hexano (J. Barker®)
- Etanol P.A. (Dinâmica®, Brasil)
- Timol (Sigma Aldrich®, Brasil)
- Água destilada
- Esmalte contendo 8% do OE de *Lippia sidoides* Cham.

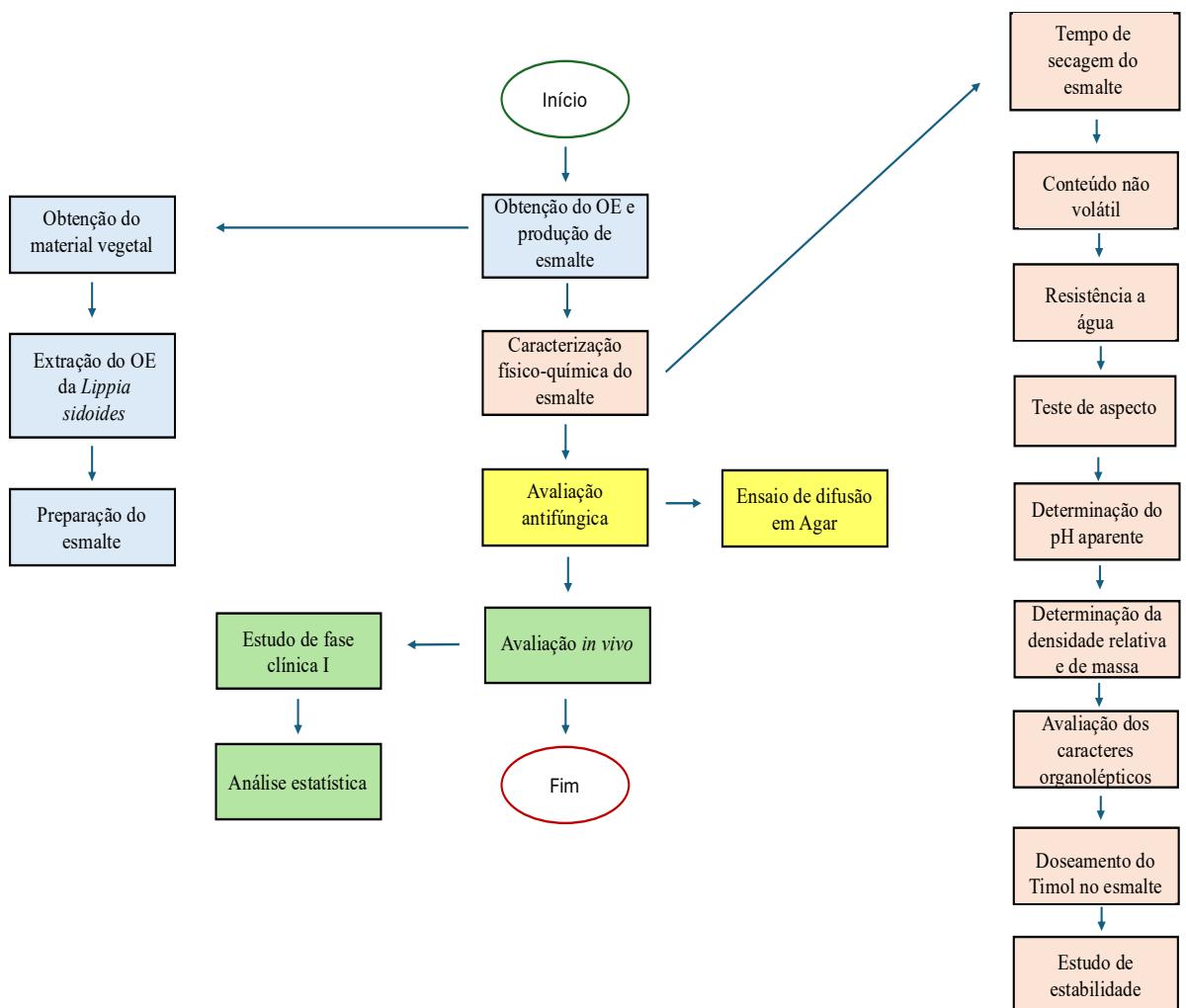
4.1.2 Equipamentos e vidrarias

- Balança analítica (modelo Adventurer® AR Analytical, Ohaus, Nova Jersey, EUA)
- Centrifuga (5804 R, EPPENDORF, Hamburg, Alemanha)
- Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massas (CG-MS) (modelo GCMS-QP2010 Ultra, Shimadzu, Kyoto, Japão)
- Desruptor de células ultrassônico - sonicador (Unique, São Paulo, Brasil)
- Medidor de pH (modelo mPA-210, MS Tecnopen, São Paulo, Brasil)
- Microcentrifuga (modelo 220 R, Hettich, Tuttlingen, Alemanha)
- Mini destilador de óleos essenciais (Modelo D2 – v5.2 – Linax)
- Picnômetro de vidro
- Balança hidrostática.
- Potenciômetro (TEC2, TECNAL, Piracicaba, SP, Brasil)

4.2 MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Para as etapas de Obtenção do Óleo essencial, contamos com o Laboratório de Fitoquímica da UFPB, Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB. O trabalho abrangeu um período compreendido entre março de 2020 e maio de 2023.

Figura 3. Fluxograma metodológico do estudo



4.2.1 Obtenção do material vegetal

A identificação botânica *Lippia sidoides* Cham. foi realizada pela Profa. Dra. Rita B. Lima no acervo do Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB) (UFPB).

O material utilizado para extração do OE da *Lippia sidoides* Cham. foi coletado sob a supervisão do Engenheiro agrônomo Fernando Viana, no Horto de Plantas Medicinais da UFPB, no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM).

O período de coleta compreendeu o mês de março de 2020 a abril de 2020, a qual foi realizada uma coleta manual, armazenado em sacos plásticos, identificados e pesados em seguida conservado em refrigerador a -18°C até realização da extração do OE.

A pesquisa com a planta *Lippia sidoides* Cham. está cadastrada no SisGen (Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado) sob número ABDE352 (ANEXO I).

4.2.2 Extração do óleo essencial da *Lippia sidoides* Cham.

A extração do óleo essencial de *L. sidoides* Cham. foi realizada no Laboratório de Fitoquímica no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) da UFPB, através de arraste à vapor, utilizando o equipamento Mini destilador de óleos essenciais (Modelo D2 – v5.2 – Linax).

Inicialmente, foram coletadas as partes da planta, folhas, flores e galhos, que foram previamente triturados manualmente e submetidos à pesagem em balança semi-analítica. Foi utilizado água destilada como solvente, em seguida a amostra foi transferida para o mini destilador que foi ligado a 88°C e levou aproximadamente três horas para conclusão da extração.

Finalmente, o OE obtido foi pesado em balança analítica e armazenado em frasco de vidro do tipo âmbar a fim de protegê-lo contra possíveis degradações dos seus compostos pela energia luminosa e mantidos sob refrigeração à temperatura de 2°C a 8°C até serem utilizados nas demais etapas do estudo.

O rendimento do processo de extração do OE foi calculado a partir da relação entre a massa do óleo extraído (g) e a massa da parte aérea da planta (g) inicialmente transferida para o mini destilador, conforme apresentada na equação 1.

$$\% \text{ Rendimento} = \frac{\text{massa do óleo extraído (g)}}{\text{massa da planta no balão (g)}} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

$$d = \frac{m(g)}{v(mL)} \quad (\text{Equação 2})$$

4.3 Avaliação da formulação

A formulação do estudo, o esmalte a 8% de *Lippia sidoides* Cham. está sob patente (23074.036238/2017-61) na Agência UFPB de Inovação Tecnológica (INOVA-UFPB). Os testes de avaliação do esmalte foram realizados no Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL) UFPB.

Os ensaios de caracterização físico-química do esmalte, incluindo tempo de secagem, conteúdo não volátil, resistência à água e teste de aspecto, seguiram protocolos de Joshi, Sharma e Pathak (2015).

4.3.1 Tempo de secagem do esmalte

O tempo de secagem foi avaliado marcando em uma placa de *Petri* de vidro uma área de 4 x 4,5 cm² na qual foi aplicada uma película de amostra usando um pincel. O tempo necessário para que o filme seque (ao toque) foi mensurado usando um cronômetro, as leituras foram obtidas em triplicada.

4.3.2 Conteúdo não volátil

O conteúdo não volátil foi avaliado utilizando uma placa de *Petri* com cerca de 8 cm de diâmetro e 1 ± 0,2 g da formulação, que foi vertida e espalhada uniformemente na placa. A placa foi colocada numa estufa a 105 °C por 1 h. A placa de *Petri* foi removida, deixada em dissecador por 12 horas para resfriamento e, depois, pesada. Pela diferença de peso foi determinado o conteúdo não volátil.

4.3.3 Resistência a água

Para a avaliação da resistência a água, 100 µl do esmalte foi espalhado uniformemente na placa de vidro em uma área de 2 x 2 cm² e seco a 25 ± 2 °C. A placa de vidro foi pesada e imersa num banho de água mantida a 37 °C por 24 horas,

depois foi seca e pesada. A resistência a água foi determinada pela diferença dos pesos após a imersão em água

4.3.4 Teste de aspecto

O teste de aspecto foi realizado para verificar qualquer formação de bolhas ou descasque para a película do esmalte quando entrar em contato com a água. Sobre uma placa de vidro ($7,2 \times 2,4 \text{ cm}^2$) foi colocado 0,2 ml da amostra espalhada uniformemente. A amostra foi seca à temperatura ambiente para obter um filme. Um bêquer de 250 ml foi preenchido até a metade do seu nível com água da torneira normal. A placa foi imersa no copo de modo que todo o filme ficou mergulhado em água por 24 h. A placa foi removida, limpa com papel e depois seca à temperatura ambiente durante 4 h. O filme de esmalte foi verificado pela alteração do seu aspecto.

4.4 Controle de qualidade (testes físico-químicos)

Os testes de controle de qualidade foram realizados no Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL) UFPB e no Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos (LCQPF) UFPB.

4.4.1 Doseamento do Timol

A cromatografia gasosa (CG) é uma técnica utilizada para separar e analisar misturas de substâncias voláteis, onde a amostra é vaporizada e introduzida em um fluxo de um gás adequado denominado fase móvel ou gás de arraste. A amostra vaporizada é carreada pelo gás de arraste para a coluna cromatográfica contendo a fase estacionária, onde ocorre a separação da mistura (AQUINO NETO, 2003). Após a separação, as substâncias saem da coluna e passam por um detector. Este dispositivo gera um sinal elétrico proporcional à quantidade de material eluído, sendo o sinal registrado em função do tempo, gerando o cromatograma. As substâncias são representadas no cromatograma como picos com área proporcional à sua massa, 74 possibilitando a análise quantitativa (COLLINS, 2006). Um detector de ionização de chama (DIC) consiste em uma chama de hidrogênio (H_2), ar e um prato coletor. O efluente passa da coluna do CG através da chama, que promove a divisão em moléculas orgânicas e gera íons. Um eletrodo negativo recolhe os íons, produzindo

um sinal elétrico. Na análise dos óleos essenciais o DIC é o mais utilizado devido responder a todos os compostos orgânicos com alta sensibilidade, apresentando-se muito estável, e sensível a mudanças de vazão, pressão e temperatura, sendo extremamente sensível com uma faixa dinâmica grande (AULTON, 2005).

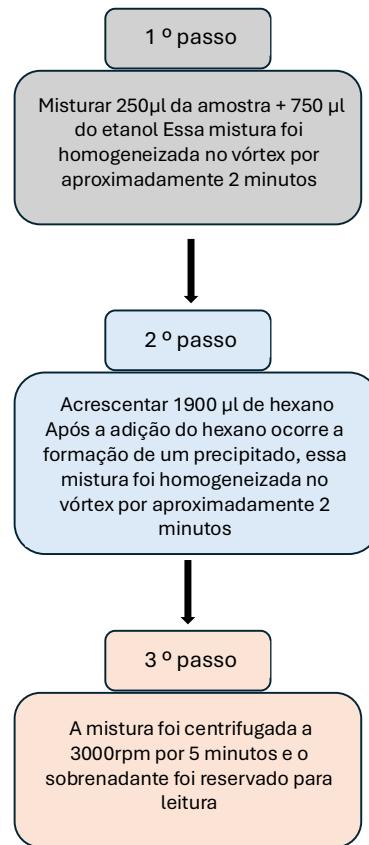
Foi desenvolvida uma metodologia que possibilitasse a determinação e quantificação do timol no óleo essencial de *L. sidoides* Cham., utilizando cromatografia gasosa acoplada à um detector de ionização de chamas (CG-DIC). O timol é o componente majoritário presente neste óleo e sua determinação é importante para identificação sua concentração no esmalte após períodos e condições pré-determinadas.

Inicialmente foram preparadas as soluções padrões de timol e carvacrol diluídos em hexano, tendo em vista que na literatura são os principais componentes do óleo essência da *Lippia sidoides* Cham.

- Solução estoque padrão timol: 20mg/ml
- Solução estoque padrão carvacrol: 20ml/ml
- Branco: hexano

Antes de preparar a solução da amostra, foi realizado teste no TG, para detecção do ponto de ebulação da amostra, e foi observado que a 800°C ainda existia uma porcentagem da amostra no estado líquido, inviabilizado o teste na CG. Para tornar possível os testes da amostra na CG foi desenvolvido uma técnica para extração dos componentes da base do esmalte, da seguinte forma:

Figura 4. Metodologia desenvolvida para precipitar os componentes da base do esmalte



- **Detector:** 280 °C
- **Injector:** 260 °C
- **Injeção:** 1 µL
- **Split:** 1:5

Tabela 1 – Rampa da Cromatografia Gasosa

Razão (°C/Min)	Temperatura °C	Constante (Min)
	60	
5	90	15
20	280	2

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.2 Teste de centrifugação

Para a verificação de possível separação de fases durante o teste laboratorial foi utilizado 5ml do esmalte contendo o OE de *L. sidoides* Cham. a qual foi acondicionada em tubos do tipo Falcon, e, posteriormente, centrifugados (5804 R, EPPENDORF,

Hamburg, Alemanha) a 3000 rpm por 30 minutos, à temperatura ambiente, para observação a olho nu de uma possível separação de fases, registrando SIM (em caso positivo) ou NÃO (em caso negativo).

4.4.3 Determinação do pH aparente

O pH foi aferido através do potenciômetro (TEC2, TECNAL, Piracicaba, SP, Brasil). A calibração do aparelho foi realizada com soluções-tampão pH 7,0 e 4,0 (DINÂMICA, Brasil), estas soluções possibilitam que haja uma linearidade nas respostas em relação às alterações de potencial observadas.

Os testes foram realizados em triplicata.

4.4.4 Determinação da densidade relativa e densidade de massa

A densidade de massa de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20°C. A densidade de massa da substância em uma determinada temperatura é calculada a partir de sua densidade relativa. Sendo assim, os materiais utilizados para esse procedimento foram: o picnômetro metálico e a balança hidrostática.

O picnômetro estava limpo, seco e havia sido previamente calibrado, a calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa com seu conteúdo com água, recentemente destilada e esfriada a 20 °C. Logo, as amostras foram transferidas para o picnômetro, foi realizado o ajuste da temperatura 20 °C e quando necessário foi removido o excesso do produto antes de pesar. O peso das amostras foi determinado através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Calcular-se-á a densidade relativa através da equação 2.

$$p(\text{amostra}) = d(\text{água}) \times d(\text{amostra}) + 0,0012 \quad (\text{Equação 3})$$

4.4.5 Avaliação dos caracteres organolépticos

Com relação à cor e o brilho a análise foi realizada baseando-se sobre a luz do dia e a cor da amostra foi comparada com o material de referência em escala de cor padrão.

Através do toque e sensibilidade a consistência foi avaliada observando suas características.

Quanto ao odor a verificação foi feita através de uma amostra de 1ml do esmalte colocado diretamente em um recipiente de vidro e foi feita a inalação, lentamente, até que o odor seja definido. Foi verificada, a intensidade do odor e classificado como: nenhum; fraco; distinto ou forte e, a seguir, a sensação causada pelo odor: aromático; frutoso; mofado ou rançoso.

Os testes foram realizados por todos (n 20) os participantes da pesquisa

4.4.6 Avaliação da atividade antifúngica

4.4.6.1 Microrganismo do estudo

Os produtos (base do esmalte, esmalte com OE de *L. sidoides* Cham. 8% e esmalte de ciclopiroxolamina 8%) foram testados frente aos microrganismos oriundos da *American Type Culture Collection* (ATCC), *Candida albicans* (ATCC®76645), todos fornecidos pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

4.4.6.2 Cultivo e preparação do inóculo para os testes microbiológicos

A cepa de cultura-estoque mantida em congelador foi retirada e deixada em repouso em bancada de fluxo laminar para atingir a temperatura ambiente (TA), sendo posteriormente transferido 0,6 mL (600 µL) do inóculo para um tubo de ensaio esterilizado, contendo 7mL (7000µL) de meio Sabouraud Dextrose Broth (Kasvi®). Este tubo foi incubado a ± 37°C, por 24 h. Após este período foi centrifugado por 10 minutos para retirada do sobrenadante e realizada a suspensão novamente em solução salina estéril (NaCl 0,9%) e ajustada por espectrofotômetro UV-VIS digital microprocessado, modelo UV-M51, marca *Bel Photonics*., sendo a absorbância observada em um comprimento de onda de 530 nm, até a obtenção de uma suspensão padronizada equivalente a 0,5 da escala McFarland (equivalente a aproximadamente 10⁶ Unidades Formadoras de Colônias – UFC.mL⁻¹ para fungos). Todos os procedimentos seguiram as diretrizes estabelecidas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI M27-A3, 2008), que normatiza os métodos de preparo e padronização de inóculos para ensaios com *Candida albicans*.

4.4.6.3 Ensaio de difusão em Agar

Para os testes de difusão em agar foi vertido cerca de 15 mL de Sabouraud ágar em placas de petri. Após a solidificação do meio, o inóculo foi colocado na placa por imersão, produzindo uma camada uniforme de inóculo (previamente padronizado) em toda superfície do meio. Sobre o meio plaqueado foram colocados discos estéreis de papel filtro de aproximadamente 6 mm de diâmetro imersos sobre os quais foram dispostas as substâncias testes até atingir a saturação ($\pm 15 \mu\text{L}$). Como controle positivo foram utilizados discos contendo $15\mu\text{L}$ do esmalte com Ciclopiroxolamina a 8%. As medidas dos halos de inibição (mm) foram realizadas após 24h (BAUER et.al., 1966). Todos os testes foram realizados em triplicata.

4.5 Estudo de estabilidade

4.5.1 Estabilidade acelerada

O esmalte foi acondicionado em frasco de vidro neutro, âmbar, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio. A quantidade de produto foi suficiente para as avaliações necessárias. As amostras foram submetidas a aquecimento em estufas.

O valor adotado para temperatura elevada na estufa foi de: $T = 37 \pm 2^\circ\text{C}$. e realizado a análise no D0, D30, D90 e D180 (ANVISA, 2004)

Após exposição a essas situações e períodos determinados, as amostras foram analisadas realizando os testes de avaliação do esmalte descrito no item 4.4.1 através da determinação do teor do timol.

4.5.2 Estabilidade de longa duração

As amostras de esmalte foram armazenadas à temperatura ambiente. Foi armazenada, quantidade necessária da amostra para a realização de todos os testes que serão executados durante o estudo. Essas amostras foram analisadas no D0 e no D365. (ANVISA, 2004)

Após exposição aos períodos determinados, as amostras foram analisadas realizando os testes de avaliação do esmalte descrito no item 4.4.1 através da determinação do teor do timol.

4.6 Estudo de fase clínica I

Esta fase trata-se de um ensaio clínico de fase I de curta duração, em indivíduos saudáveis para teste inicial de segurança. Foram acompanhados 20 participantes. Todos fizeram exames laboratoriais antes (entregue o esmalte 24h após coleta - prazo para liberação do resultado) e após o uso do esmalte (prazo de até 5 dias úteis para segunda coleta da amostra) contendo o OE de *Lippia sidoides* Cham. a 8%, para tanto foram monitorados através dos exames de hemograma, creatinina, ureia, AST (transaminase oxalacética) e ALT (transaminase pirúvica). Também foram acompanhados clinicamente por uma dermatologista e o pesquisador e monitorados em relação ao aparecimento de alguma queixa clínica. Foi determinado um período de 90 dias para realizar o uso do esmalte, onde foi orientado aos participantes que a aplicação do mesmo deveria ser realizada semanalmente, de preferência em um dia da semana fixo em todas as unhas das mãos e recomendado que, a cada nova aplicação, a camada prévia de esmalte fosse removida utilizando-se removedor à base de acetona.

O presente estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), que fornece recomendações para a elaboração e relato de ensaios clínicos randomizados, visando garantir transparência, qualidade metodológica e reproduzibilidade dos resultados (SCHULZ *et al.*, 2010).

As questões éticas foram rigorosamente observadas. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II), conforme exigido pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil (BRASIL, 2012). O protocolo do estudo foi previamente aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) CAAE 65198022.2.0000.5188, aprovado em 5 de dezembro de 2022, parecer número: 5.793.839 (ANEXO III) e está em processo de registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), conforme as diretrizes internacionais para registro público de estudos clínicos.

4.6.2 Critério de inclusão

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Unhas saudáveis, sem sinais de onicomicose ou outras patologias ungueais;
- Disponibilidade para comparecer a todas as consultas previamente agendadas com o pesquisador (Farmacêutico) (D0, D30, D60 e D90) e seguir as orientações do estudo. Quando necessário encaminhado para a dermatologista.

4.6.3 Critério de exclusão

- Histórico de alergia aos componentes do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.;
- Uso de qualquer tratamento antifúngico nas unhas nos últimos seis meses;
- Presença de doenças crônicas não controladas ou outras condições que, a critério do investigador, pudessem interferir nos resultados do estudo.

4.6.4 Avaliação inicial

- Coleta de dados demográficos e histórico médico dos participantes.
- Exame físico das unhas para confirmar a ausência de onicomicose.
- Realização de exames laboratoriais básicos (hemograma completo, testes de função hepática e renal) para assegurar a saúde geral dos voluntários.

4.6.5 Aplicação do esmalte

- Os participantes receberam o esmalte contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. 8%, desenvolvido especificamente para o estudo.
- O esmalte foi aplicado uma vez por semana nas unhas dos voluntários, seguindo as instruções fornecidas pela equipe de pesquisa.

4.6.6 Acompanhamento

- Os voluntários foram monitorados por 90 dias, com consultas agendadas com o pesquisador a cada 30 dias para monitoramento clínico e registro de reações adversas caso presente;

- A adesão ao tratamento e a ocorrência de quaisquer eventos adversos foram registradas.
- Caso surgisse qualquer reação adversa o participante era orientado a relatar para o pesquisador para que pudesse ser encaminhado à consulta com a dermatologista.

4.6.7 Avaliação final

- Ao final do período de 90 dias, foi realizada uma avaliação clínica final das unhas dos voluntários.
- Novos exames laboratoriais foram realizados para comparação com os resultados iniciais.
- Os dados coletados foram analisados para determinar a segurança, tolerabilidade e possíveis efeitos do esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.

4.6.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o teste t pareado de Student para comparar os valores médios obtidos antes e depois do tratamento. O teste foi aplicado separadamente para os grupos masculino e feminino. Este teste foi escolhido por ser adequado para identificar diferenças significativas entre as médias de amostras relacionadas, como é o caso de valores medidos nos mesmos indivíduos antes e após a intervenção. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de p inferiores a 0,05.

Resultados e discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção do material vegetal e extração do óleo essencial da *Lippia sidoides* Cham.

As coletas foram realizadas entre março de 2020 a abril de 2020 e o material foi dividido em 4 partes

Cada parte coletada foi realizado o processo de extração do óleo de forma separada, onde obteve-se os seguintes volumes de OE:

Tabela 2. Valores do peso da planta coletada e seus respectivos rendimentos do Óleo Essencial de *Lippia sidoides* Cham.

	Peso da amostra coletada (Kg)	Rendimento (mL)
Parte 1	0,936	7,8
Parte 2	1,235	8,8
Parte 3	1,105	7,9
Parte 4	1,445	20,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Levando em consideração que a densidade do OE de *Lippia sidoides* Cham. é 0,9432g/mL

$$m = 0,9432 \text{ g/mL} \cdot 44,51 \text{ mL}$$

$$m = 41,982 \text{ g}$$

$$\% \text{Rendimento} = 41,982 / 4.720,9 \times 100$$

$$\text{Rendimento} = 0,89\%$$

O rendimento da extração do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. foi um fator determinante na formulação do esmalte. O processo de arraste a vapor resultou em um rendimento médio de 0,89%, valor compatível com os reportados na literatura para esta espécie vegetal, como o valor encontrado por Guimarães *et al.* (2014) no óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. que foi de **0,873 % ± 0,23**. Essa taxa de extração pode ser influenciada por diversas variáveis, como a procedência da matéria-prima,

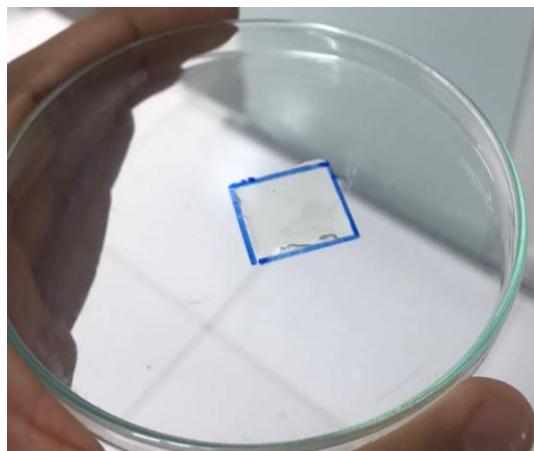
as condições climáticas no período de coleta, o método de secagem e o tempo de extração. Estudos apontam que a maior presença de compostos bioativos, como timol e carvacrol, está diretamente relacionada à qualidade do óleo obtido (Costa *et al.*, 2022).

5.2 Avaliação do esmalte

5.2.1 Tempo de secagem do esmalte

Foi cronometrado o tempo médio de 5 minutos e 16 segundos para que o filme secasse.

Figura 5. Teste do tempo de secagem do esmalte de Óleo Essencial de *Lippia sidoides* Cham.



Fonte: Dados da pesquisa.

Embora o tempo de secagem ideal para esmaltes antifúngicos situe-se entre 1 e 2 minutos (Sharma, 2008), o esmalte contendo 8 % de óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. apresentou tempo médio de secagem de 5 minutos e 16 segundos, valor consideravelmente acima do esperado. Esse atraso pode ser explicado pela composição da formulação: o elevado teor de timol, um monoterpeno fenólico com baixa solubilidade em água (~0,9 g/L) e ponto de ebulição elevado (~232 °C), reduz a taxa de evaporação do solvente devido à sua volatilidade relativamente moderada e à capacidade de formar ligações de hidrogênio com outros componentes da base líquida (Aulton, 2005; Aquino Neto, 2003). Além disso, estudos demonstram que óleos essenciais ricos em timol, como o de *L. sidoides* Cham., aumentam a viscosidade da formulação, o que dificulta a mobilidade molecular e retarda a formação do filme seco

(Collins, 2006; Sharma, Joshi e Pathak, 2015). Em formulações emulsionadas, essa característica também foi observada em emulsões com timol e eugenol, cuja viscosidade elevou o tempo de formação do filme (Lee et al., 2022). Portanto, a combinação de baixa volatilidade do timol e maior viscosidade da fase oleosa contribui para prolongar o tempo necessário para que o esmalte seque ao toque. Apesar disso, o tempo permanece aceitável no contexto de produtos fitoterápicos, desde que a praticidade de uso e a adesão ao tratamento não sejam comprometidas, o que foi observado, pois nenhum dos 20 participantes fizeram queixa em relação ao tempo de secagem.

5.2.2 Conteúdo não volátil

. Foi espalhado de forma uniforme 1,00g da amostra do esmalte em uma placa de *Petri* com cerca de 8 cm de diâmetro, em seguida levado para estufa a 105°C por 1h, após resfriamento no dissecador a placa com a amostra foi pesada novamente e encontrado o valor de 0,35g de conteúdo não volátil.

Tabela 3. Valores dos pesos encontrados no teste de conteúdo não volátil

Material	Peso (g)
Placa de <i>Petri</i> vazia	33,99
Amostra de esmalte de <i>Lippia sidoides</i> Cham. 8%	1,00
Placa <i>Petri</i> com amostra antes da estufa	34,99
Placa <i>Petri</i> com amostra após período da estufa	34,34
Amostra volátil	0,65
Amostra não volátil	0,35

Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Um mínimo de 20% em massa do teor não volátil é necessário para uma cobertura suficiente (Bureau of Indian Standards, IS 9245:1994). O peso da amostra não volátil correspondeu a 35% do peso da amostra analisada, valor bastante satisfatório.

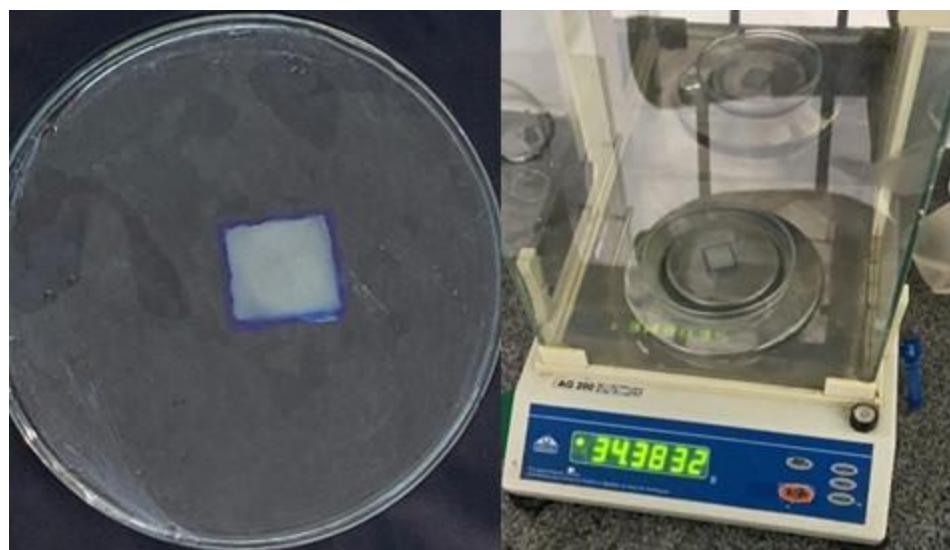
5.2.3 Resistência a água

O esmalte contendo 8 % de óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. apresentou uma resistência à água de apenas **28,26 %**, valor abaixo dos níveis esperados para esmaltes funcionais. Segundo padrões da indústria, um filme deve apresentar resistência acima de 50 % para ser considerado resistente à água em testes in vitro (Couteau, 2018)

Murden *et al.* (2017) destacam que tais testes de imersão em água baseados em modelos industriais são eficazes para predizer o comportamento do filme no ambiente ungueal, incluindo adesão e permanência em condições reais.

Portanto, o valor de 28,26 % indica que a formulação pode apresentar baixa aderência e curta permanência sobre a lámina ungueal, o que pode diminuir sua eficácia clínica, especialmente em situações como lavagem frequente das mãos ou contato prolongado com água. Porém fatores esses que podem ser corrigidos através do ajuste da posologia (aumentar frequência de aplicação).

Figura 6. Teste de resistência a água e pesagem na balança analítica



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4. Valores dos pesos encontrados no teste de resistência à água

Material	Peso
Placa de <i>Petri</i> vazia	34,35g
Peso da amostra	0,046g (200µl)

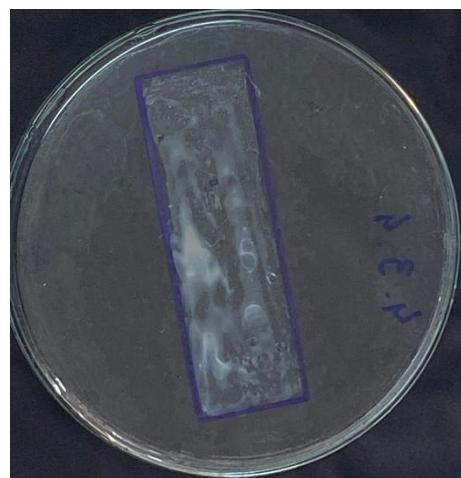
Placa <i>Petri</i> com amostra antes do banho maria	34,396g
Placa <i>Petri</i> com amostra após período no banho maria e dessecador	34,383g
Amostra não resistente à água	0,033g
Amostra resistente a água	0,013g

Fonte: Dados da pesquisa, 2025

5.2.4 Teste de aspecto

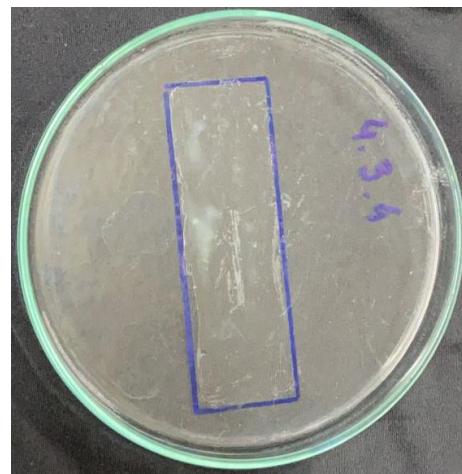
Ao colocar a placa na água observou-se que a película sofreu alteração da cor, passando de transparente para branco leitoso, sem formação de bolhas e/ou descasques. Após as 4h secando, a película voltou as suas características iniciais, transparente, sem formação de bolhas e sem descasques, características desejadas para um esmalte.

Figura 7. Placa após imersão na água



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 8. Placa seca a temperatura ambiente por 4 horas



Fonte: Dados da pesquisa.

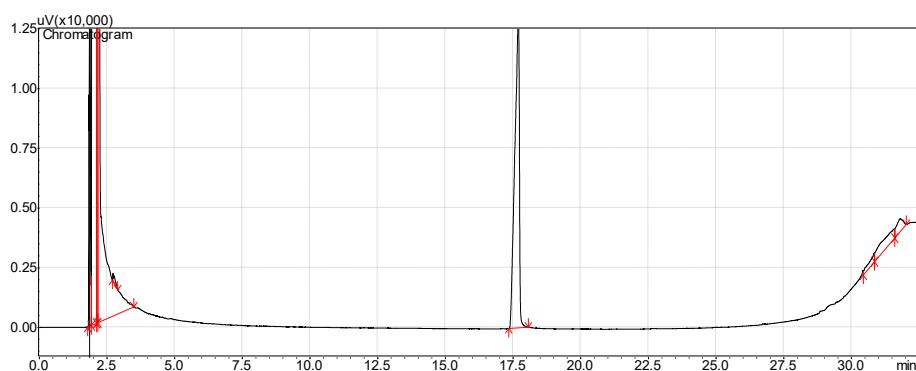
5.3 Controle de qualidade (testes físico-químicos)

Os testes de controle de qualidade foram realizados no Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL) UFPB e no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF).

5.3.1 Doseamento do Timol

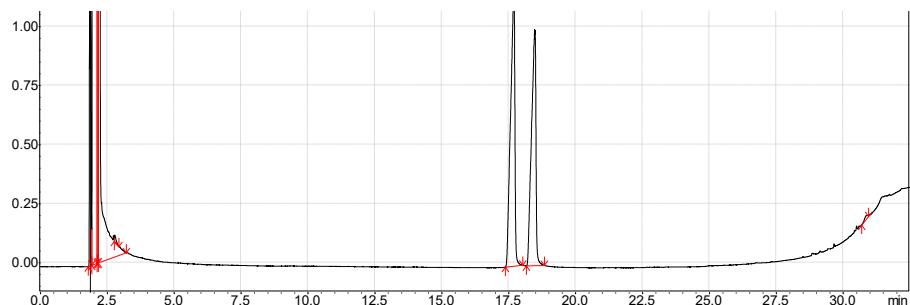
Foi encontrado o Teor de timol de 73,7% no OE de *Lippia sidoides* Cham. e 86,82% de timol no esmalte a 8% de *Lippia sidoides* Cham.

Figura 9. Cromatografia (pico do timol)



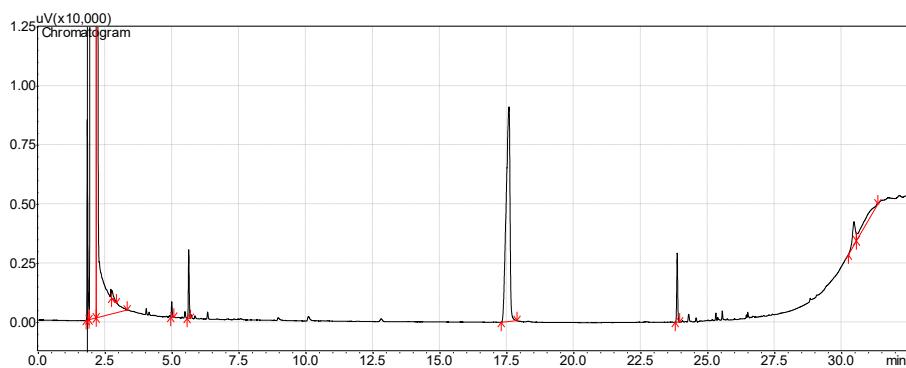
Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Figura 10. Cromatografia (pico do timol e carvacrol)



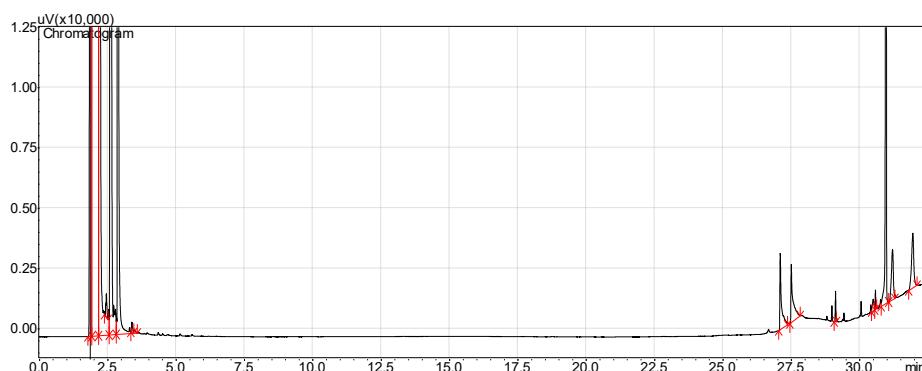
Fonte:Dados da pesquisa, 2025

Figura 11. Cromatografia óleo essencial de *Lippia sidoide* Cham.



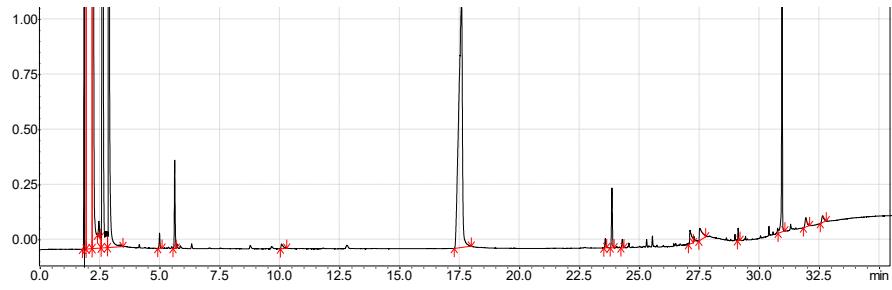
Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Figura 12. Cromatografia (base do esmalte)



Fonte:Dados da pesquisa, 2025

Figura 13. Cromatografia Esmalte com óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.



Fonte:Dados da pesquisa, 2025

Preparo do padrão – TIMOL

- Solução estoque – 20 mg/mL
 - 100 mg em 5 mL (q.s etanol e completar volume com hexano)
- Diluição – 400 µg/mL
 - 200 µL para 10 mL em hexano
- Áreas
 - Dia 1: 141164
 - Dia 2: 140353
 - Dia 3: 141278
 - Média: 140931

Preparo da amostra – OE

- Solução estoque – 20 mg/mL
 - 100 µL em 5 mL (completar volume com hexano)
- Diluição – 400 µg/mL
 - 200 µL para 10 mL em hexano
- Área 1: 90324
- Área 2: 117332
- Área 3: 104171
- Área Média: 103932
- Concentração timol na amostra: 294,9 µg/mL

$$Ca = 103932 * 400 / 140931$$

- Teor timol (%): 73,7%

$$Teor (\%) = 294,9 / 400$$

- Concentração timol no óleo: 14,74 mg/mL ou 13,86 mg/g (*densidade 0,94 g/mL*)
 - Fator de diluição: 50

$$Ca \text{ (mg/mL)} = 294,9 * 50$$

$$Ca \text{ (mg/g)} = 294,9 * 50 * 0,94$$

Preparo da amostra – Esmalte (8% de óleo = 80 mg/g = 85,1 µL/g)

- Solução estoque – 250 mg/mL
 - 250 µL amostra + 750 µL etanol
 - Fator de diluição: 4
- Diluição – 400 µg/mL
 - 50 µL + 1950 µL hexano → 1 min vórtex → 5 min centrifuga 3000 rpm
 - Fator de diluição: 40

- Áreas
 - Área 1: 110678
 - Área 2: 114254
 - Área 3: 119830
 - Média: 114920; Coeficiente de variação:
- Concentração timol na amostra: 326,07 µg/mL

$$Ca = 114920 * 400 / 140931$$

- Concentração timol no esmalte: 52,18 mg/mL ou 51,14 mg/g (*densidade base 0,98*)
 - Fator de diluição da amostra: 160

$$\text{Ca (mg/mL)} = 326,17 * 160$$

$$\text{Ca (mg/g)} = 326,17 * 160 *$$

- Teor timol amostra mg/g (%): 86,82%

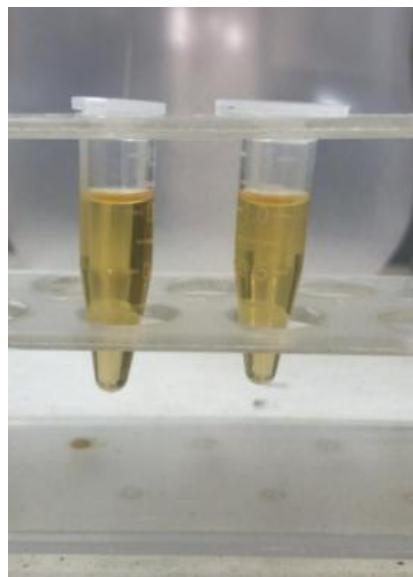
73,7% de timol de 80 mg/g (8%) = 58,9 mg/g timol no óleo

$$\begin{aligned}\text{Teor (\%)} &= 51,14 / 58,9 * 100 \\ &= 86,82\end{aligned}$$

5.3.2 Teste de centrifugação

No teste de centrifugação para avaliação da estabilidade físico-química do esmalte, não foi observada separação de fases, indicando boa homogeneidade da formulação. A ausência de precipitação ou estratificação após a força centrífuga sugere que os componentes apresentam adequada compatibilidade e que o sistema encontra-se estável frente a esse tipo de estresse acelerado. Esse achado é relevante, uma vez que o teste de centrifugação é amplamente utilizado como método rápido para prever a estabilidade de emulsões, suspensões e outras formas farmacêuticas, permitindo simular em curto período os efeitos de armazenamento prolongado (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Assim, a manutenção da integridade do esmalte durante o ensaio reforça a consistência da formulação e a adequação do processo de preparo.

Figura 14. Esmalte de *Lippia sidoides* Cham. 8% após centrifugação



Fonte: Dados da pesquisa, 2025

5.3.3 Determinação do pH aparente

Os testes foram realizados em triplicatas

Amostra 1: 2,976

Amostra 2: 3,214

Amostra 3: 2,460

Média = 2,883

5.3.4 Determinação da densidade relativa e densidade de massa

A densidade do esmalte foi determinada por meio de picnômetro, obtendo-se valor de 1,03171 mg/mL, o que corresponde a uma densidade relativa de 1,03 em relação à água a 4 °C (1,000 mg/mL). Esse resultado indica que o esmalte apresenta uma densidade levemente superior à da água, característica comum em formulações de vernizes e esmaltes devido à presença de solventes orgânicos e compostos resinosos em sua composição. Estudos mostram que a avaliação da densidade é um parâmetro físico-químico essencial no controle de qualidade de produtos farmacêuticos e cosméticos, pois está diretamente relacionada à estabilidade e ao desempenho da formulação durante a aplicação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Dessa forma, o valor encontrado para a amostra está dentro do esperado para esmaltes, sugerindo adequada uniformidade e compatibilidade dos constituintes da formulação.

Densidade de massa = 1,03171 mg/ml

$$p(\text{amostra}) = d(\text{água}) \times d(\text{amostra}) + 0,0012 \text{ (equação 3)}$$

$$p(\text{amostra}) =$$

1. **Densidade de massa (ρ)** : 1,03171 mg/mL .

2. **Densidade relativa (d)** : É 4°C como **1.000 mg/mL 1.000 mg/mL.

A fórmula para a **densidade relativa** é:

$$d = \frac{\rho_{\text{líquido}}}{\rho_{\text{água}}} \quad (\text{Equação 4})$$

$$d = \underline{1,03171 \text{ mg/mL}} =$$

$$1,000 \text{ mg/mL}$$

$$e = 1,03$$

Resumo

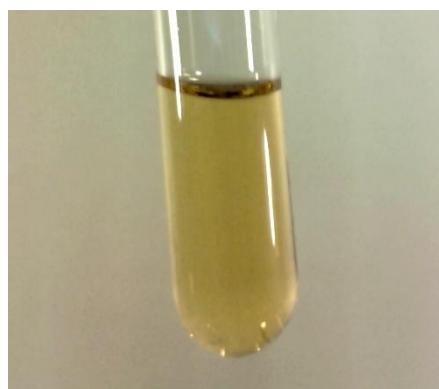
- **Densidade de massa** = 1,03171 mg/mL 1,03171 mg/mL
- **Densidade relativa** = 1,03171 mg/mL

Isso significa que o líquido é **1,03171 vezes mais denso** que a água (1.000 mg/mL a 4°C).

5.3.5 Avaliação dos caracteres organolépticos

Os ensaios dos caracteres organolépticos são procedimentos utilizados para avaliar as características de um produto, detectáveis pelos órgãos dos sentidos: aspecto, cor, odor, sabor e tato. Fornecem parâmetros que permite avaliar, de imediato, o estado da amostra em estudo por meio de análises comparativas, com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto. Para a execução dos ensaios organolépticos devem ser consideradas a forma física e as características de cada produto, tais como líquidos voláteis, não voláteis, semi-sólidos e sólidos. (BRASIL, 2010c)

Figura 15. Óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.



Fonte: Dados da pesquisa,2025

Odor- forte e característico (Timol)

Cor- Amarelado

Aspecto- Límpido, transparente

Tato- Viscoso

Os testes organolépticos indicaram que o esmalte apresentou aspecto homogêneo, com odor característico do óleo essencial, sem sinais de separação de fases ou degradação ao longo do período em que os participantes fizeram o uso do esmalte (90 dias).

5.4 Avaliação da atividade antifúngica

Os experimentos realizados para os diferentes compostos testados são apresentados no formato de tabela expondo o potencial de inibição do crescimento microbiano desenvolvido pelos compostos analisados. Os resultados estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 5. Atividade antimicrobiana das substâncias testadas pelo método de difusão em ágar.

	Medida do halo de inibição (mm)*
C. albicans	
Base do esmalte	-
Esmalte com Ciclopiroxolamina 8%	4,67 ± 0,21
Esmalte com OE <i>Lippia sidoide</i> Cham. 8%	3,03 ± 0,25

Fonte: Dados da pesquisa,2025

Legenda: *Realizado em triplicata

Figura 16.Controle com ciclopiroxolamina 8%



Fonte: Dados da pesquisa,2025

Figura 17. Base do esmalte



Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Figura 18. Esmalte com óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. 8%



Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Estudos demonstram que o óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. apresenta ampla atividade antifúngica, tanto contra leveduras quanto contra fungos filamentosos. Ensaios anteriores relataram eficácia do óleo essencial frente a *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, com concentrações inibitórias mínimas (MIC) variando entre 64 e 256 µg/mL, e ainda maior potência quando se avalia o timol isolado (MIC entre 32 e 64 µg/mL) (LÜTZ-EDELMANN *et al.*, 2015). Resultados semelhantes foram observados frente a cepas orais de *C. albicans*, com concentração inibitória entre

0,625 e 10 mg/mL (BOTELHO *et al.*, 2007). Além disso, estudos confirmam sua ação sobre fungos filamentosos fitopatogênicos, como *Rhizoctonia solani* e *Colletotrichum sp.*, com inibição total a partir de 300–400 µg/mL (SILVA *et al.*, 2011; ARAÚJO *et al.*, 2018). Particularmente relevante é a eficácia contra dermatófitos, como *Microsporum canis*, com MIC de 4 a 70 mg/L e MFC entre 9 e 150 mg/L (GUIMARÃES *et al.*, 2007). No presente estudo, a formulação de esmalte contendo 8% de óleo essencial de *L. sidoides* Cham. também demonstrou atividade antifúngica in vitro frente à *Candida albicans*, com formação de halo de inibição médio de **$3,03 \pm 0,25$ mm**, reforçando o potencial do produto como alternativa terapêutica antifúngica de uso tópico.

Tabela 6. Referências da atividade antifúngica do Óleo Essencial de *Lippia sidoides* Cham.

Tipo de Fungo	Espécies Analisadas	Resultado (MIC / Concentração / Efeito)	Autor (Ano)
Leveduras	<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>	MIC (OE): 64–256 µg/mL MIC (timol): 32–64 µg/mL	Lütz-Edelmann <i>et al.</i> (2015)
Fungos filamentosos não dermatófitos	<i>Rhizoctonia solani</i> , <i>Sclerotium rolfsii</i>	Inibição total a 400 µg/mL	Silva <i>et al.</i> (2011)
Leveduras (cepas orais)	<i>Candida albicans</i>	CI mínima: 0,625–10 mg/mL	Botelho <i>et al.</i> (2007)
Fungos dermatófitos	<i>Microsporum canis</i>	MIC: 4–70 mg/L MFC: 9–150 mg/L	Guimarães <i>et al.</i> (2007)
Filamentosos fitopatogênicos	<i>Colletotrichum sp.</i>	Inibição total ≥ 0,3 µL/mL (~300 µg/mL)	Araújo <i>et al.</i> (2018)
Leveduras	<i>Candida albicans</i>	halo de inibição médio de $3,03 \pm 0,25$ mm	Sousa <i>et al.</i> (2025)

A análise microbiológica confirmou a atividade antifúngica significativa do esmalte, com halos de inibição comparáveis ao controle positivo contendo ciclopirox olamina 8%. Esses resultados são consistentes com aqueles relatados por Lima *et al.* (2020), que evidenciaram a eficácia do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. contra *Candida spp.* e fungos dermatófitos.

O esmalte apresentou efeito antifúngico promissor, sendo capaz de inibir o crescimento de cepas patogênicas, o que sugere seu potencial como alternativa terapêutica.

Estudo realizado por Santos (2019) demonstrou significativa atividade antifúngica do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. (OELS) contra *Candida albicans*, avaliada por diferentes métodos. Pelo método de difusão em ágar com discos, o OELS, nas concentrações de 50% e 100%, inibiu completamente o crescimento de *C. albicans*, sendo o resultado registrado como “sem crescimento” (SC). Já no método de difusão em poços, na concentração de 100%, foi observado um halo de inibição de 15 mm, valor semelhante ao do controle positivo (clorexidina 0,12%), o que evidencia a eficácia do óleo mesmo quando comparado a antifúngicos convencionais.

5.5 Estudo de estabilidade

5.5.1 Estabilidade acelerada

Preparo da amostra – Esmalte (8% de óleo = 80 mg/g = 85,1 µL/g) – 1 mês

- Solução estoque – 250 mg/mL
 - 250 µL amostra + 750 µL etanol
 - Fator de diluição: 4

- Diluição – 400 µg/mL
 - 50 µL + 1950 µL hexano → 1 min vortex → 5 min centrifuga 3000 rpm
 - Fator de diluição: 40

- Áreas
 - Área 1: 103127
 - Área 2: 129519
 - Área 3: 107683
 - Média: 113443

- Concentração timol na amostra: 321,9 µg/mL

$$Ca = 113443 * 400 / 140931$$

- Concentração timol no esmalte: 51,5 mg/mL ou 50,48 mg/g (*densidade base 0,98*)
 - Fator de diluição da amostra: 160

$$Ca \text{ (mg/mL)} = 321,9 * 160$$

$$Ca \text{ (mg/g)} = 270,1 * 160 * 0,98$$

- Teor timol amostra mg/g (%): 85,7%

73,7% de timol de 80 mg/g (8%) = 58,9 mg/g timol no óleo

$$\begin{aligned} \text{Teor (\%)} &= 50,48 / 58,9 * 100 \\ &= 85,7\% \end{aligned}$$

Preparo da amostra – Esmalte (8% de óleo = 80 mg/g = 85,1 µL/g) – 3 meses

- Solução estoque – 250 mg/mL
 - 250 µL amostra + 750 µL etanol
 - Fator de diluição: 4

- Diluição – 400 µg/mL
 - 50 µL + 1950 µL hexano → 1 min vortex → 5 min centrifuga 3000 rpm
 - Fator de diluição: 40

- Áreas
 - Area: 104639

- Concentração timol na amostra: 296,9 µg/mL

$$Ca = 104639 * 400 / 140931$$

- Concentração timol no esmalte: 47,5 mg/mL ou 46,6 mg/g (*densidade base 0,98*)
 - Fator de diluição da amostra: 160

$$Ca \text{ (mg/mL)} = 296,9 * 160$$

$$Ca \text{ (mg/g)} = 296,9 * 160 * 0,98$$

- Teor timol amostra mg/g (%): 79,0%

73,7% de timol de 80 mg/g (8%) = 58,9 mg/g timol no óleo

$$\begin{aligned} \text{Teor (\%)} &= 46,6 / 58,9 * 100 \\ &= 79,0 \% \end{aligned}$$

Preparo da amostra – Esmalte (8% de óleo = 80 mg/g = 85,1 µL/g) – 6 meses

- Solução estoque – 250 mg/mL
 - 250 µL amostra + 750 µL etanol
 - Fator de diluição: 4

- Diluição – 400 µg/mL
 - 50 µL + 1950 µL hexano → 1 min vortex → 5 min centrifuga 3000 rpm
 - Fator de diluição: 40

- Áreas
 - Área: 103608

- Concentração timol na amostra: 294,1 µg/mL

$$Ca = 103608 * 400 / 140931$$

- Concentração timol no esmalte: 47,1 mg/mL ou 46,1 mg/g (*densidade base 0,98*)
 - Fator de diluição da amostra: 160

$$Ca \text{ (mg/mL)} = 294,1 * 160$$

$$Ca \text{ (mg/g)} = 294,1 * 160 * 0,98$$

- Teor timol amostra mg/g (%): 78,4%

73,7% de timol de 80 mg/g (8%) = 58,9 mg/g timol no óleo

$$\begin{aligned} \text{Teor (\%)} &= 46,1 / 58,9 * 100 \\ &= 78,2\% \end{aligned}$$

5.5.2 Estabilidade de longa duração

Preparo do padrão – TIMOL

- Solução estoque – 20 mg/mL
 - 100 mg em 5 mL (q.s etanol e completar volume com hexano)
- Diluição – 400 µg/mL
 - 200 µL para 10 mL em hexano
- Área = 4024

Preparo da amostra – Esmalte (8% de óleo = 80 mg/g = 85,1 µL/g) – 12 meses

- Solução estoque – 250 mg/mL
 - 250 µL amostra + 750 µL etanol
 - Fator de diluição: 4
- Diluição – 400 µg/mL
 - 50 µL + 1950 µL hexano → 1 min vortex → 5 min centrifuga 3000 rpm
 - Fator de diluição: 40
- Áreas
 - Área 1: 2929
 - Área 2: 3513
 - Média = 3221
- Concentração timol na amostra: 320,18 µg/mL

$$Ca = 3221 * 400 / 4024$$

- Concentração timol no esmalte: 51,22 mg/mL ou 50,19 mg/g (*densidade base 0,98*)
 - Fator de diluição da amostra: 160

$$Ca (\text{mg/mL}) = 320,18 * 160$$

$$Ca (\text{mg/g}) = 320,18 * 160 *$$

- Teor timol amostra mg/g (%): 85,2%

73,7% de timol de 80 mg/g (8%) = 58,9 mg/g timol no óleo

$$\begin{aligned} \text{Teor (\%)} &= 50,19 / 58,9 * 100 \\ &= 85,2 \% \end{aligned}$$

Tabela 7. Teor de timol encontrado no dia 0, dia 30, dia 90, dia 180 e dia 360, nos testes de estabilidade acelerada e de longa duração

Período	Teor de timol	Tipo de estudo
Inicial	86,82%	-
30 dias	85,7%	Estabilidade acelerada
90 dias	79%	Estabilidade acelerada
180 dias	78,2%	Estabilidade acelerada
360 dias	85,2 %	Estabilidade de longa duração

Fonte: Dados da pesquisa, 2025

Os testes de estabilidade indicaram que o esmalte manteve sua integridade físico-química e microbiológica ao longo do período estudado, apresentando uma leve redução no teor de timol após seis meses, mas ainda dentro dos parâmetros aceitáveis para eficácia farmacêutica (ANVISA, 2004). Os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração mostraram que o produto resistiu a variações de temperatura, sem comprometimento significativo da sua composição química ou aparência. Esse resultado é relevante, pois garante que a formulação pode ser utilizada em condições normais de armazenamento sem comprometimento de sua atividade terapêutica.

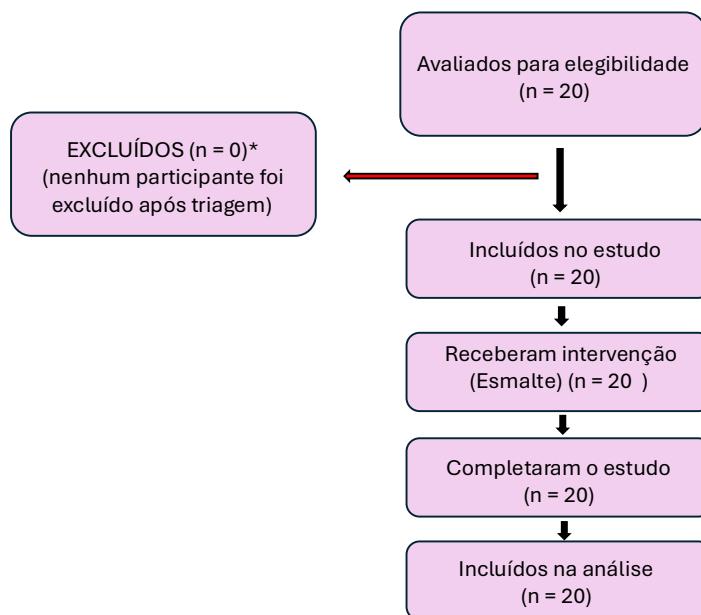
5.6 Estudo de fase clínica I

5.6.1 Avaliação inicial

Na avaliação inicial, todos os participantes foram entrevistados para coleta de informações relacionadas a alergias, uso contínuo de medicamentos, histórico de comorbidades, uso de antifúngicos nos últimos seis meses e outros detalhes, como gênero, idade e uso de produtos químicos nas unhas e mãos. Todos os participantes tinham entre 18 e 60 anos, sendo 55% do sexo feminino e 45% do sexo masculino. Apenas dois participantes relataram alergias a medicamentos, ambos a AINEs (anti-

inflamatório não esteroidais). Todos os participantes utilizaram exclusivamente o esmalte fornecido pela pesquisa durante os 90 dias, com um acordo orientando/instruindo o uso de qualquer outro esmalte ou produto químico.

Figura 19. Fluxograma CONSORT



5.6.2 Avaliação Clínica e Laboratorial

Todos os participantes tiveram suas unhas avaliadas e fotografadas antes e após o uso do esmalte. As unhas dos participantes permaneceram saudáveis, e não foram observadas alterações físicas nas unhas após o uso do esmalte, conforme observado na imagem representativa de um dos participantes (figura 20).

Figura 20. Unhas de uma participante antes e após tratamento com esmalte com óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.



Legenda: A- Antes do tratamento; B- Depois do tratamento

Fonte: Dados da pesquisa.

5.6.3 Resultado dos exames laboratoriais

Todos os participantes realizaram exames laboratoriais antes e depois do uso do esmalte. Os resultados dos testes laboratoriais para alguns dos parâmetros avaliados estão apresentados abaixo:

Tabela 8. Resultados dos exames laboratoriais antes e após o uso do esmalte contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham.

			Exame	Hamáci as	Leuc ócito s	Plaqu etas	Crea tinin a	Urei a	AS T	ALT
			Valores de referência		4500- 1000 (Milhõe s/mm ³)	0- 45000 0 (mm ³)	15000 0,5 – 1 (mg/ dl)	13 – 36 (mg/ dl)	14- 36 (U/ L)	0 – 35 (U/L)
Parti cipa nte	Idade (anos)	Sexo								
01	33	Mascul ino	Antes do tratamento	4,46	9570	0	1,1	34	24	16
			Após tratamento	4,37	1300 0	23600 0	1,1	41	20	16
02	36	Femini no	Antes do tratamento	4,38	1254 0	28300 0	1,1	35	22	22
			Após tratamento	4,27	1141 0	29300 0	0,8	30	21	18
03	54	Femini no	Antes do tratamento	4,76	1004 0	24800 0	1,1	41	23	18
			Após tratamento	4,59	8450	26200 0	0,8	32	23	20
04	58	Mascul ino	Antes do tratamento	5,01	8530	0	1,1	31	29	26
			Após tratamento	4,74	1108 0	28600 0	1,1	30	29	26
05	30	Femini no	Antes do tratamento	4,73	5610	0	0,7	31	25	23
			Após tratamento	4,55	4240	24200 0	0,8	35	25	19
06	33	Femini no	Antes do tratamento	4,37	9390	0	0,4	37	46	45
			Após tratamento	4,22	6380	26000 0	0,5	23	28	26
07	32	Femini no	Antes do tratamento	4,23	3920	0	0,6	24	29	31
			Após tratamento	4,02	5530	20500 0	0,6	25	26	20
08	31	Femini no	Antes do tratamento	4,57	5270	0	0,7	28	24	26
			Após tratamento	4,66	8580	21400 0	0,8	29	34	36

09	27	Feminino	Antes do tratamento	4,78	6910	30500	0	0,6	27	21	26
			Após tratamento	3,98	7780	31600	0	0,7	22	20	21
10	24	Feminino	Antes do tratamento	4,06	4380	23600	0	0,7	24	21	23
			Após tratamento	4,5	5460	37300	0	0,7	24	27	20
11	27	Masculino	Antes do tratamento	5,21	6580	26900	0	0,8	27	30	45
			Após tratamento	4,95	7230	27500	0	1	31	31	38
12	35	Feminino	Antes do tratamento	4,64	7330	32600	0	0,6	28	40	59
			Após tratamento	4,7	7330	33300	0	0,6	28	56	83
13	33	Feminino	Antes do tratamento	4,39	6040	24100	0	0,9	36	31	30
			Após tratamento	4,6	6980	23700	0	0,8	29	26	22
14	24	Masculino	Antes do tratamento	4,8	1073	24100	0	1,1	32	27	41
			Após tratamento	4,75	8660	27000	0	0,9	22	32	38
15	21	Masculino	Antes do tratamento	4,61	6350	25500	0	1	32	15	27
			Após tratamento	4,82	7380	30700	0	0,9	33	21	29
16	42	Masculino	Antes do tratamento	5,7	7840	23600	0	0,7	39	19	29
			Após tratamento	5,98	1194	31200	0	1,2	31	17	28
17	31	Masculino	Antes do tratamento	5,34	1166	31600	0	1	30	24	50
			Após tratamento	5,41	1296	34300	0	0,7	30	21	25
18	26	Masculino	Antes do tratamento	4,36	7000	28500	0	1	28	29	22
			Após tratamento	4,73	5380	21100	0	1,1	22	27	22
19	35	Feminino	Antes do tratamento	4,47	9430	30000	0	0,5	34	19	13
			Após tratamento	4,52	7340	29200	0	0,5	34	24	16
20	30	Masculino	Antes do tratamento	5,23	8700	24700	0	0,9	38	38	78
			Após tratamento	5,06	1036	25400	0	0,8	35	29	47

Fonte: Dados da pesquisa

- Hemograma:

Dentre os participantes do estudo, dois (16 e 17) apresentaram contagem de glóbulos vermelhos acima do intervalo de referência, mas esses valores já estavam elevados antes do uso do esmalte.

- Leucócitos:

Os participantes 1, 4 e 16 apresentaram um aumento na contagem de leucócitos após o uso do esmalte, associado a outras condições infecciosas, conforme relato dos participantes (infecção do trato urinário e amigdalite).

- Plaquetas:

Não foram observadas alterações nos níveis de plaquetas em comparação com os valores de referência após o uso do esmalte.

- Creatinina:

O participante 16 apresentou níveis de creatinina elevados acima do intervalo de referência após o uso do esmalte.

- Ureia:

O participante 1 apresentou elevação fora do valor de referência após o uso do esmalte.

- Enzimas Hepáticas: Alguns participantes (11, 14 e 20) apresentaram níveis elevados de enzimas hepáticas antes do uso do esmalte, que permaneceram elevados posteriormente, mas com tendência à normalização. O participante 12 manteve níveis elevados de enzimas hepáticas, com tendência ao aumento adicional. Este participante relatou que, após contrair SARS-CoV-2, suas enzimas hepáticas permaneceram alteradas.

Tabela 9. Média, desvio padrão, teste T e valor p dos resultados dos exames laboratoriais antes e após a aplicação de esmalte com óleo essencial de Lippia sidoides Cham. Onde: *= p<0,05.

Exame	Sexo	Antes do Tratamento (Média ± Desvio Padrão)	Após o Tratamento (Média ± Desvio Padrão)	Valor T	Valor p
Hemácias	Masculino	4.97 ± 0.42	4.98 ± 0.44	-0.052	0.960
	Feminino	4.49 ± 0.22	4.42 ± 0.24	0.680	0.514
Leucócitos	Masculino	8551.11 ± 1735.74	9776.67 ± 2583.06	-1.245	0.244
	Feminino	7350.91 ± 2567.46	7225.45 ± 1830.44	0.126	0.903
Plaquetas	Masculino	266222.22 ± 27107.92	277111.11 ± 38269.35	-0.734	0.481
	Feminino	264363.64 ± 38648.23	281545.45 ± 42770.77	-0.943	0.371
Creatinina	Masculino	0.97 ± 0.13	0.98 ± 0.15	-0.159	0.877
	Feminino	0.72 ± 0.22	0.69 ± 0.12	0.379	0.714
Ureia	Masculino	32.33 ± 3.86	30.56 ± 5.60	0.823	0.432
	Feminino	31.36 ± 5.36	28.27 ± 4.18	1.438	0.184
AST	Masculino	26.11 ± 6.30	25.22 ± 5.18	0.345	0.738

	Feminino	27.36 ± 8.19	28.18 ± 9.49	-0.207	0.841
ALT	Masculino	37.11 ± 17.89	29.89 ± 8.96	1.141	0.283
	Feminino	28.73 ± 12.34	27.36 ± 18.32	0.196	0.849

Fonte: Dados da pesquisa

Nenhum dos testes apresentou um *valor p* menor que 0,05, o que sugere que não há evidência estatisticamente significativa de que as médias antes e após o tratamento sejam diferentes para qualquer uma das medidas, tanto para homens quanto para mulheres.

Apesar de não significativo, análise estatística revelou diferenças entre os resultados dos exames laboratoriais dos participantes masculinos e femininos, tanto antes quanto após o tratamento. Abaixo estão alguns pontos principais:

Glóbulos Vermelhos:

- Os homens apresentaram, em média, contagens de glóbulos vermelhos mais altas, tanto antes quanto após o tratamento, com valores bastante próximos entre si.
- As mulheres mostraram uma diminuição nos níveis após o tratamento, mas os valores permaneceram dentro da faixa esperada.

Leucócitos (Glóbulos Brancos):

- As contagens de leucócitos foram consistentemente mais altas nos homens, tanto antes quanto após o tratamento, com um aumento após o tratamento.
- Para as mulheres, houve uma diminuição na contagem de leucócitos após o tratamento.

Plaquetas:

- As contagens de plaquetas foram relativamente estáveis entre os sexos, com um aumento em ambos os grupos após o tratamento.

Creatinina:

- Os homens apresentaram níveis médios de creatinina mais elevados do que as mulheres, o que é consistente com a maior massa muscular geralmente encontrada nos homens. Não houve variação significativa nos níveis de creatinina após o tratamento em nenhum dos sexos.

Ureia:

- Tanto homens quanto mulheres demonstraram uma ligeira redução nos níveis médios de ureia após o tratamento, o que pode indicar uma melhoria na função renal ou na eliminação de resíduos metabólicos. Com exceção de um participante (nº 1),

que apresentou um leve aumento, o que pode estar relacionado ao quadro de infecção urinária relatado pelo paciente (SILVA, 2016).

ALT e AST (Enzimas Hepáticas):

- Em geral, os homens apresentaram níveis médios de SGPT mais elevados antes do tratamento, com uma redução significativa após o tratamento.
- As mulheres mostraram uma tendência menos pronunciada, mas com resultados mais positivos.

Essas diferenças podem ser influenciadas por vários fatores, incluindo diferenças fisiológicas específicas entre os sexos, resposta individual ao tratamento e condições de saúde pré-existentes. As variações observadas nas contagens de leucócitos e nas enzimas hepáticas podem indicar uma resposta imunológica ou inflamatória, nestes casos avaliados, não relacionada ao tratamento com o esmalte, mas sim a outras infecções. Em geral, os valores laboratoriais permaneceram dentro dos intervalos normais ao longo do estudo para todos os participantes, indicando a ausência de efeitos adversos sistêmicos significativos.

5.6.4 Intervenção (uso do esmalte)

Todos os participantes relataram estabelecer um dia fixo por semana para a aplicação do esmalte e observaram que o esmalte manteve suas propriedades físico-químicas ao longo do período de tratamento.

5.6.5 Acompanhamento

Durante o acompanhamento, foi observado que todos os participantes aderiram ao tratamento, sem relatos de coceira, dermatite, reações alérgicas ou qualquer sintoma que necessitasse a descontinuação do tratamento.

5.6.6 Avaliação final

Os resultados obtidos durante os 90 dias de acompanhamento com os 20 indivíduos saudáveis participantes do estudo de fase I demonstraram boa tolerabilidade do esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. Nenhum dos participantes apresentou reações de hipersensibilidade ou eventos adversos.

Os resultados deste estudo de fase I demonstram que o esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. apresenta um perfil de segurança promissor, com boa aceitabilidade entre os voluntários. A ausência de reações adversas sistêmicas, assim como de alterações notáveis nos testes laboratoriais, reforça o potencial deste tratamento como uma alternativa segura para a onicomicose.

A realização de um teste clínico de fase I é essencial no desenvolvimento de um esmalte antifúngico, pois essa fase inicial é focada na avaliação da segurança do produto em humanos. Antes de prosseguir para estágios mais avançados, é crucial determinar se o esmalte é bem tolerado, identificar possíveis efeitos adversos e estabelecer uma dosagem segura para o uso. Como o esmalte antifúngico será aplicado diretamente nas unhas e, potencialmente, na pele ao redor, é essencial garantir que sua formulação não cause irritação ou toxicidade. Além disso, a fase I permite a coleta de dados preliminares sobre a farmacocinética e a biodisponibilidade do ingrediente ativo, o que é vital para o planejamento das fases subsequentes dos ensaios clínicos. Para verificação de cumprimento de todas as etapas do estudo clínico de Fase I foi realizado o Check List CONSORT (Tabela 10)

O uso de *Lippia sidoides* Cham. em formulações tópicas tem atraído atenção devido às suas bem documentadas propriedades antifúngicas e antimicrobianas. Estudos anteriores corroboram a eficácia antifúngica dos compostos bioativos do óleo essencial, particularmente o timol e o carvacrol, contra patógenos responsáveis pela onicomicose, como os fungos dermatófitos. Esses achados estão alinhados com pesquisas anteriores, que destacaram a eficácia do timol e do carvacrol como agentes antifúngicos potentes. Por exemplo, um estudo observou a inibição significativa de *Trichophyton rubrum*, uma causa comum de onicomicose, usando formulações contendo timol (CAVALCANTI *et al.*, 2016). Da mesma forma, o carvacrol demonstrou atividade fungicida contra *Candida albicans* e *Aspergillus niger*, apoiando ainda mais seu papel no tratamento de infecções fúngicas (PEREIRA *et al.*, 2017).

Outro estudo comparou o uso de timol em várias concentrações para o tratamento da onicomicose e descobriu que concentrações mais altas foram eficazes na redução da carga fúngica com efeitos colaterais mínimos, semelhantes aos resultados observados neste estudo de fase I (AGGARWAL *et al.*, 2019). Esses achados comparativos indicam que o óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham., com seu rico conteúdo de timol, pode ser uma valiosa adição ao arsenal terapêutico contra a onicomicose.

Outro aspecto positivo observado neste estudo foi a alta adesão dos participantes ao regime de tratamento. Todos os voluntários seguiram corretamente as instruções para a aplicação do esmalte, sem relatos de dificuldades ou problemas relacionados à estabilidade do produto. A adesão é um fator crítico no tratamento da onicomicose, especialmente dado o tratamento prolongado frequentemente necessário para alcançar a erradicação completa da infecção. A facilidade de aplicação e a estabilidade da formulação do esmalte sugerem que este produto poderia superar algumas das barreiras comuns ao tratamento bem-sucedido, como a falta de adesão do paciente e a inconveniência da aplicação diária, problemas que foram relatados em outros estudos (WATANABE *et al.*, 2018).

Embora a maioria dos parâmetros laboratoriais tenha permanecido dentro dos valores normais, alguns participantes apresentaram pequenas alterações nos níveis de creatinina e enzimas hepáticas (AST e ALT) antes e após o uso do esmalte. Embora essas alterações não tenham sido estatisticamente significativas, elas destacam a importância do monitoramento contínuo da segurança em estudos futuros, particularmente em populações vulneráveis, como idosos ou pessoas com condições hepáticas ou renais pré-existentes. Estudos anteriores sobre antifúngicos sistêmicos relataram elevações significativas nas enzimas hepáticas, exigindo monitoramento regular. No entanto, a absorção sistêmica mínima esperada de uma formulação tópica, como o esmalte utilizado neste estudo, sugere um perfil de risco mais baixo, o que é consistente com os achados aqui apresentados (GUPTA; VERSTEEG, 2017).

Considerando que a onicomicose é uma condição crônica com alta taxa de recidiva e que as opções de tratamento atuais, como os antifúngicos orais, estão associadas a efeitos adversos significativos, a introdução de um tratamento tópico eficaz e seguro, como o esmalte contendo *Lippia sidoides* Cham., representa um avanço significativo. No entanto, estudos adicionais, incluindo ensaios clínicos de fase II e III, são necessários para confirmar a eficácia do produto em um número maior de pacientes e em diferentes contextos clínicos.

Tabela 10. Check List CONSORT (Versão adaptada para fase I)

Seção/Tópico	Nº	Descrição do item (traduzido)	Página/Local onde foi reportado
Título e resumo	1a	Identificação como um ensaio clínico randomizado	Relatado no início da seção 4.6
	1b	Resumo estruturado do desenho, métodos, resultados e conclusões do estudo	Resumo presente na introdução do item 4.6
Ciência aberta	2	Nome do registro do ensaio, número de identificação (com URL) e data de registro	Indicada a submissão ao ReBEC
	3	Onde o protocolo do estudo e o plano de análise estatística podem ser acessados	Mencionado como aprovado pelo CEP
	4	Onde e como os dados dos participantes (anonimizados), código estatístico e outros materiais podem ser acessados	Não descrito – considerar adicionar
Financiamento e conflitos de interesse	5a	Fontes de financiamento e suporte, e papel dos financiadores	Não descrito – considerar adicionar
	5b	Conflitos de interesse financeiros e outros dos autores	Não descrito – considerar adicionar
Introdução	6	Justificativa científica e contexto	Seção 4.6 e discussão final
	7	Objetivos específicos relacionados a benefícios e riscos	Seção 4.6 e 5.6.6
Métodos	8	Envolvimento de pacientes/público no desenho e condução do estudo	Não mencionado – considerar acrescentar
	9	Descrição do desenho do ensaio, tipo de estudo (ex: grupo paralelo), razão de alocação	Estudo de fase I não randomizado
	10	Mudanças importantes no protocolo após início do estudo	Não descrito – presumivelmente nenhuma
Métodos	11	Locais e configurações do estudo	Não especificado – presumivelmente ambulatorial
	12a	Critérios de elegibilidade para participantes	Seção 4.6.2 e 4.6.3
	12b	Critérios de elegibilidade para locais ou profissionais de saúde (se aplicável)	Não aplicável
Métodos	13	Intervenção e comparador com detalhes suficientes para replicação	Seções 4.6.5 e 5.6.4
	14	Desfechos primários/secundários com variáveis específicas, método de análise e tempo de medição	Seções 4.6.4, 4.6.6, 4.6.7, 5.6.6
	15	Como os danos foram definidos e avaliados	Seções 4.6.6, 5.6.5, 5.6.6
Métodos	16a	Como o tamanho da amostra foi determinado	N = 20, sem justificativa formal – considerar adicionar
	16b	Explicação de análises interinas e diretrizes de interrupção	Não aplicável
	17a	Quem gerou a sequência de alocação aleatória e método	Não aplicável (não randomizado)
Métodos	17b	Tipo de randomização e detalhes sobre restrições (ex: blocos)	Não aplicável
	18	Mecanismo de ocultação da sequência	Não aplicável
	19	Quem inscreveu e alocou os participantes	Não aplicável
Cegamento	20a	Quem foi cego após a alocação das intervenções	Não cego
	20b	Como o cegamento foi realizado	Não aplicável
Métodos estatísticos	21a	Métodos estatísticos usados para comparar os grupos	Seção 4.6.8
	21b	Definição de quem foi incluído em cada análise	Todos os participantes incluídos
	21c	Como os dados ausentes foram tratados	Não mencionado – considerar adicionar
Métodos estatísticos	21d	Métodos para análises adicionais	Análise por sexo mencionada
	22a	Número de participantes que foram alocados, receberam intervenção e foram analisados	N = 20, todos completaram
	22b	Perdas e exclusões após alocação	Nenhuma exclusão
Resultados	23a	Datas de recrutamento e acompanhamento	Acompanhamento de 90 dias
	23b	Se aplicável, motivo de encerramento do estudo	Não aplicável
	24a	Como a intervenção foi realmente administrada	Seções 4.6.5 e 5.6.4
Resultados	24b	Cuidados concomitantes	Restrição ao uso de outros esmaltes
	25	Tabela de dados demográficos e clínicos iniciais	Descrição textual na seção de resultados
	26	Resultados dos desfechos primários/secundários, por grupo, com tamanhos de efeito e precisão	Seção 4.6.8 e subsequente análise
Discussão	27	Eventos adversos observados	Seções 5.6.5 e 5.6.6
	28	Outras análises (ex: por subgrupo, sensibilidade)	Comparações por sexo – Seção 4.6.8
	29	Interpretação dos resultados equilibrando benefícios e riscos	Discussão final completa
Discussão	30	Limitações do estudo	Mencionadas nas seções finais

Conclusão

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o esmalte contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. apresenta características físico-químicas adequadas, estabilidade satisfatória e atividade antifúngica comprovada contra *Candida albicans*. A segurança do produto foi confirmada através do ensaio clínico de fase I, sem evidências de reações adversas relevantes.

A eficácia do esmalte na inibição do crescimento de fungos patogênicos sugere que esta formulação pode ser uma alternativa promissora para o tratamento tópico da onicomicose, especialmente para pacientes que buscam opções naturais e menos invasivas. Além disso, os resultados obtidos podem subsidiar futuras pesquisas clínicas de fase II e III, visando a aprovação regulatória e a incorporação deste produto em programas de saúde pública.

Dessa forma, a pesquisa reforça a importância da investigação científica sobre produtos naturais e seu potencial na área farmacêutica, incentivando o desenvolvimento de novas terapias baseadas na biodiversidade brasileira. O uso de plantas medicinais, como *Lippia sidoides* Cham., representa uma estratégia inovadora, com impacto positivo na saúde pública e na sustentabilidade ambiental.

7. LIMITAÇÕES

Embora este ensaio clínico de fase I tenha cumprido seu propósito central de avaliar a segurança do esmalte contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. em indivíduos saudáveis, algumas limitações devem ser consideradas. O delineamento não contemplou pacientes acometidos por onicomicose, restringindo a avaliação de eficácia terapêutica. Entretanto, estudos prévios realizados em portadores da doença já indicaram resposta clínica favorável com o uso do esmalte, ainda que em acompanhamento de curta duração (cerca de 45 dias), reforçando o potencial da formulação como alternativa terapêutica (PALITOT, 2015; BOTELHO *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2012). No presente estudo, o acompanhamento foi de 90 dias, período adequado para avaliação de segurança, mas ainda insuficiente para mensurar desfechos de longo prazo em uma patologia de caráter crônico e recidivante. Essas limitações, contudo, são inerentes a ensaios de fase I e não invalidam os achados de segurança obtidos, sendo necessárias futuras investigações de fase II e III, com amostras maiores, pacientes acometidos e foco na eficácia clínica, conforme recomendado pelas diretrizes CONSORT para estudos clínicos (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010; MOHER *et al.*, 2012).

Referências

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, A. et al.** Eficácia do timol no tratamento da onicomicose: um estudo clínico de fase I. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 30, n. 5, p. 456-460, **2019**. DOI: 10.1080/09546634.2019.1571234.
- ALMEIDA, M. R.; et al.** Flavonoides e outras substâncias de *Lippia sidoides* e suas atividades antioxidantes. *Química Nova*, v. 33, n. 9, p. 1877-1881, **2010**. DOI: 10.1590/S0100-40422010000900018.
- ALMEIDA, M. Z.; CARVALHO, F. A.** Cultivo sustentável de plantas medicinais: estratégias para a conservação e uso terapêutico. *Revista Brasileira de Agroecologia*, v. 16, n. 2, p. 1-10, **2021**. DOI: 10.18361/rbagroecologia.v16n2p1-10.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V.** Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Artmed, **2013**.
- AQUINO NETO, V. V.** *Fundamentos de cromatografia gasosa*. São Paulo: Atheneu, **2003**.
- ARAÚJO, E. R. et al.** Antifungal activity of essential oils of *Lippia* species against *Colletotrichum* sp. in vitro. *Acta Horticulturae*, v. 1198, p. 9–16, **2018**. DOI: 10.17660/ActaHortic.**2018.1198.2**.
- AULTON, M. E.** *Farmacotécnica: a ciência das formas farmacêuticas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, **2005**.
- BOTELHO, M. A. et al.** Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 40, n. 3, p. 349–356, **2007**. DOI: 10.1590/S0100-879X2007000300011.

BOTELHO, M. A. et al. Effect of a novel essential oil mouthrinse on specific bacteria in plaque from patients with gingivitis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Oral Diseases*, v. 13, n. 4, p. 393-399, **2007**.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*. Brasília, **2004**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf>. Acesso em: 8 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, **2006**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Brasília: Ministério da Saúde, **2018**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, **2012**. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.

BUREAU OF INDIAN STANDARDS. *IS 9245:1994 – Nail polish (nail enamel)*. New Delhi: BIS, 1994. Acesso em: 26 jul. **2025**. Disponível em: <https://archive.org/details/gov.in.is.9245.1994>

CASTRO-MONTEIRO, D. A. et al. Synergistic antibacterial activity of thymol with conventional antibiotics against WHO-priority pathogens. *Antibiotics*, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 715, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10060715. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37176927/>. Acesso em: 19 jul. **2025**.

CAVALCANTI, Y. W.; ALMEIDA, L. F.; PADILHA, W. W. N.; CAVALCANTI, A. L. In vitro antifungal activity of thymol and carvacrol against *Trichophyton rubrum*. *Brazilian Oral Research*, v. 30, n. 1, e96, **2016**. DOI: 10.1590/1807-3107BOR2016.vol30.0096.

CIÊNCIA & SAÚDE COLETIVA. Levantamento sobre cadeia produtiva de fitoterápicos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 11, nov. **2021**.

COLLINS, C. H. *Microbiologia aplicada*. 8. ed. São Paulo: Atheneu, **2006**.

CLSI – CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard – third edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, **2008**.

COSTA, S. M. O. et al. Constituintes químicos de *Lippia sidoides* (Cham.) Verbenaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 12, supl., p. 66-67, **2002**.

COSTA, R. F.; RIBEIRO, M. C. Avanços e desafios na regulamentação de fitoterápicos. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 1, n. 1, p. 15-27, **2021**. DOI: 10.1590/1678-3451.

COSTA, M. F.; et al. Propriedades antifúngicas de *Lippia sidoides* Cham.: uma revisão. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 32, n. 2, p. 123-134, **2022**. DOI: 10.1016/j.bjp.2021.12.004.

COUTEAU, C. Evaluation of Different Colorless Nail Polishes Used as Supportive Care in Patients with Cancer in Terms of Photoprotective Efficacy and Water Resistance. *Journal of Cosmetic Dermatology*, [s.l.], **2018**. Testes de resistência à água mostraram valores entre **84% e 100%**, exceto para produtos à base aquosa, que não foram considerados resistentes à água

DENG, L.-L.; TAXIPALATI, M.; QUE, F.; ZHANG, H. Physical characterization and antioxidant activity of thymol solubilized Tween 80 micelles. *Scientific Reports*, v. 6, art. 38160, 1 dez. **2016**. DOI: 10.1038/srep38160.

FARHADI, F. et al. Synergistic antimicrobial effect of essential oil components and antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review. *Phytotherapy*

Research, [S.I.], v. 38, n. 5, p. 2036–2050, **2024**. DOI: 10.1002/ptr.8074. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39512827/>. Acesso em: 19 jul. 2025.

FERRAZ, A. F. et al. Estudos sobre o potencial terapêutico das plantas medicinais na produção de medicamentos e cosméticos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 30, n. 1, p. 1-10, **2020**. DOI: 10.1016/j.bjp.2019.10.001.

FERREIRA, J. et al. O potencial da flora brasileira para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos: desafios e oportunidades. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 31, n. 3, p. 207-219, **2021**. DOI: 10.1016/j.bjp.2021.05.004.

FERREIRA, J. S.; CASTRO, A. L. Propriedades farmacológicas de plantas medicinais: uma revisão bibliográfica. *Revista de Fitoterapia Aplicada*, v. 7, n. 1, p. 15-26, **2020**.

FERNANDES, H. A.; et al. Alternativas naturais para o tratamento de infecções fúngicas: uma revisão sistemática. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 44, p. 56-72, **2023**. DOI: 10.5935/1678-3254.20230010.

GOMES, A. S. et al. Sustentabilidade na produção de plantas medicinais: práticas sustentáveis na agricultura familiar em Cajazeiras, PB. *Revista Brasileira de Agroecologia*, v. 15, n. 1, p. 1-10, **2019**. DOI: 10.18361/rbagroecologia.v15n1p1-10.

GUIMARÃES, L. G. L. et al. Chemical composition, toxicological aspects and antifungal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Oxford, v. 59, n. 5, p. 934–940, **2007**. DOI: 10.1093/jac/dkm066.

GUIMARÃES, L. G. de L.; CARDOSO, M. G.; SOUZA, R. M.; ZACARONI, A. B.; SANTOS, G. R. dos. Óleo essencial de *Lippia sidoides* nativas de Minas Gerais: composição, estruturas secretoras e atividade antibacteriana. *Revista Ciência Agronômica*, Fortaleza, v. 45, n. 2, p. 281–291, jun. **2014**. DOI: 10.1590/S1806-66902014000200006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-66902014000200006>.

GUPTA, A. K.; FOLEY, K. A.; VERSTEEG, S. G. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. *Mycopathologia*, v. 182, n. 1-2, p. 127, **2017**. DOI: 10.1007/s11046-017-0120-x.

GUPTA, A. K. et al. Onicomicose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 84, n. 5, p. 1257-1265, **2021**. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.11.032.

GUPTA, A. K.; BARAN, R.; FLECKMAN, P. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Philadelphia, v. 43, supl., p. S57–S69, **2000**.

GUZZO, C. C.; et al. Novas abordagens terapêuticas para o tratamento da onicomicose. *Journal of Medical Mycology*, v. 32, p. 101247, **2022**.

GUZZO, C. et al. Advances in onychomycosis treatment: challenges and perspectives. *Journal of Medical Mycology*, v. 32, n. 2, p. 145-158, **2022**.

JOSHI, M.; SHARMA, V.; PATHAK, K. Matrix based system of isotretinoin as nail lacquer to enhance transungual delivery across human nail plate. *International Journal of Pharmaceutics*, [s.l.], v. 478, n. 1, p. 268–277, **2015**. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.050. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445993/>. Acesso em: 19 jul. 2025.

LEE, C. M. et al. Antimicrobial and film-forming properties of thyme essential oil nanoemulsions containing thymol and eugenol. *ACS Food Science & Technology*, v. 2, n. 6, p. 1241–1250, **2022**. DOI: 10.1021/acsfoodscitech.2c00231.

LIMA, E. et al. Antifungal activity of thymol: A review of mechanisms and potential applications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 21, p. 8167, **2020**.

LIMA, E. O.; et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Lippia sidoides* contra *Candida* spp. e dermatófitos. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 250, p. 112459, **2020**. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112459.

LÜTZ-EDELMANN, A. et al. Atividade antifúngica e citotoxicidade de timol e óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. sobre leveduras patogênicas. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Botucatu, v. 17, n. 4, p. 651–659, 2015. DOI: 10.1590/1983-084X/14_152.

LOPES, C. A. M. et al. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides* and its major component thymol against oral pathogens. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 22, n. 6, p. 1154-1161, 2012.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 4. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2020.

LÜTZ-EDELMANN, M.; et al. Análise fitoquímica e atividade antifúngica do óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. e do timol contra cepas de *Candida* spp. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2015

MARTINS, F. R.; et al. Efeitos antioxidantes e cicatrizantes do óleo de *Lippia sidoides* Cham.. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 31, n. 5, p. 561-570, 2021. DOI: 10.1016/j.bjp.2021.03.005.

MENDONÇA, M. R.; et al. O incentivo à pesquisa de fitoterápicos e seus desafios. *Revista de Pesquisa em Saúde e Biotecnologia*, v. 8, n. 4, p. 57-63, 2020.

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, v. 10, n. 1, p. 28-55, 2012.

MONTE, N. L. do et al. Práticas e saberes em fitoterapia entre os profissionais de saúde de Unidades Básicas de Saúde em Campina Grande, PB. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, e29310514928, 2021. DOI:10.33448/rsd-v10i5.14928.

MONTEIRO, M. V. B. et al. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils from *Lippia sidoides* Cham. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n. 5, p. 1150-1153, 2012

MURDAN, S. et al. Nail lacquer films' surface energies and in vitro water-resistance and adhesion do not predict their in vivo residence. *British Journal of Pharmaceutical Research*, [s.l.], 2017. Destacam a correlação entre resistência in vitro à água e permanência in vivo do filme ungueal

OLIVEIRA, M. V. O. Desenvolvimento e avaliação antimicrobiana de géis in situ carreados com óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2023

OLIVEIRA, H. W. C.; VIVEIRO, A. A. Cerrado e plantas medicinais: algumas reflexões sobre o uso e a conservação. *Ensino, Saúde e Ambiente*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 102-120, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.22409/resa2012.v5i3.a21016>.

OLIVEIRA, A. P. et al. Potencial ação de extratos de plantas na onicomicose causada por *Trichophyton rubrum*. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 7, p. 12832-12842, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n7-27832.

OLIVEIRA, F. P. et al. Clinical study of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. for the treatment of dental plaque. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 16, n. 2, p. 183-187, 2006.

OLIVEIRA, J. R. S. et al. Efficacy of an essential oil-based nail lacquer against *Candida albicans*: a clinical trial. *Journal de Mycologie Médicale*, v. 22, n. 4, p. 301-306, 2012.

PALITOT, E. B. Avaliação clínica do esmalte contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* no tratamento da onicomicose: ensaio clínico em pacientes durante 45 dias. 2015. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

PASCUAL, M. E.; et al. *Lippia* species: usos tradicionais, química e farmacologia. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 76, p. 201-206, 2001. DOI: 10.1016/S0378-8741(01)00288-4.

PAULUS, H. E. et al. Antifúngicos tópicos e sistêmicos para o tratamento da onicomicose. *Micoses*, v. 64, n. 4, p. 304-312, **2021**. DOI: 10.1111/myc.13252.

PAULUS, H. E.; et al. Tratamentos convencionais e inovadores para onicomicose. *Dermatology Research and Practice*, v. **2021**, p. 556-568, 2021.

PAULUS, W. et al. Efficacy and limitations of current antifungal therapies for onychomycosis. *Mycoses*, v. 64, n. 4, p. 345-359, **2021**.

PAVITHRA, P. S. et al. Therapeutic applications of thymol and carvacrol nanoformulations: A review. *Advances in Drug Delivery Reviews*, v. 197, p. 114-135, **2023**.

PEREIRA, F. O. et al. Atividade antifúngica e mecanismo de ação do carvacrol contra *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 27, n. 5, p. 602-609, **2017**. DOI: 10.1016/j.bjp.2017.07.004.

REBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. Disponível em:
<https://ensaiosclinicos.gov.br/>

RICH, P. et al. Onicomicose: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Dermatologia*, v. 95, n. 5, p. 1-10, **2020**. DOI: 10.1016/j.rbd.2020.03.001.

SANTOS, M. et al. Avanços na fitoterapia: Identificação de compostos bioativos e sua aplicação terapêutica. *Revista Brasileira de Fitoterapia*, v. 21, n. 3, p. 47-56, **2021**. DOI: 10.1590/0101-1045202100037.

SANTOS, R. F. et al. A *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta): uma revisão sobre suas propriedades antimicrobianas e aplicações terapêuticas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 32, n. 1, p. 68-80, 2022. DOI: 10.1016/j.bjp.**2022.01.007**.

SANTOS, Alessandra Estevam dos. Desenvolvimento e avaliação de espuma dental, contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. para prevenção e tratamento de lesões bucais. **2019**. 220 f. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e

Inovação Tecnológica em Medicamentos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

SCHER, R. K.; DANIEL, C. R. *Nail: Therapy, Diagnosis, Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D.; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine*, v. 152, n. 11, p. 726–732, 2010. DOI: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.

SHAHI, S. et al. Synthesis of thymol-derived bis-thioureas and their antimicrobial evaluation against multidrug-resistant pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry*, [S.l.], v. 262, p. 115603, 2024. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.115603. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39478990/>. Acesso em: 19 jul. 2025.

SHARMA, V.; JOSHI, M.; PATHAK, K. Matrix based system of isotretinoin as nail lacquer to enhance transungual delivery across human nail plate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 478, p. 268–277, 2015. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.050.

SHARMA, P. Topical antifungal formulations and their evaluation parameters. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, v. 6, n. 2, p. 137–141, 2008.

SILVA, L. C. A. da et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre fungos fitopatogênicos *Rhizoctonia solani* e *Sclerotium rolfsii*. *Revista Ciência Agronômica*, Fortaleza, v. 42, n. 2, p. 479–485, 2011. DOI: 10.1590/S1806-66902011000200029.

SILVA, L. W. S.; SOUZA, L. S. Plantas Medicinais. *Revista REVISE*, v. 9, p. 325-351, 2022. Disponível em: <https://www3.ufrb.edu.br/index.php/revise/article/download/2646/1650/9705>.

SILVA, N. C. C.; FERNANDES JÚNIOR, A. Antibacterial activity of essential oils: A review. *Journal of Essential Oil Research*, v. 30, n. 4, p. 1-8, **2018**.

SILVA, R. S. et al. Alterações laboratoriais em pacientes com pielonefrite aguda. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 52, n. 4, p. 234-240, **2016**.

SIMÕES, C. M. O. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, **2017**.

SINGH, P.; et al. Limitações dos antifúngicos no tratamento de infecções ungueais. *Journal of Fungal Research*, v. 45, p. 65-70, **2022**. DOI: 10.1016/j.jofr.2021.11.002.

VEIGA JUNIOR, V. F. O potencial terapêutico das plantas medicinais no Brasil. *Química Nova*, v. 32, n. 7, p. 1718-1727, **2009**. DOI: 10.1590/S0100-40422009000700007.

WATANABE, S. et al. Eficácia e adesão ao tratamento com esmalte antifúngico na onicomicose: estudo clínico de fase III. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 29, n. 5, p. 456-460, **2018**. DOI: 10.1080/09546634.2018.1466790

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, v. 43, n. 1, p. 1-10, **2020**. DOI: 10.21577/0100-4042.20190079.

ZHANG, X.; et al. Prevalência global de onicomicose: uma revisão sistemática e meta-análise. *Mycopathologia*, v. 187, p. 105-113, **2022**. DOI: 10.1007/s11046-021-00466-3.

Anexos

ANEXO I – SisGen



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso
Cadastro nº ABDE352

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético/CTA, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **ABDE352**
Usuário: **FABIO SAMPAIO**
CPF/CNPJ: **526.970.964-34**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Lippia sidoides
lippia para higiene bucal

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade: **Pesquisas com oleos de Lippia sidoides**

Equipe

FABIO SAMPAIO Universidade Federal da Paraíba

Resultados Obtidos

Requerimento de propriedade intelectual

Código do requerimento: **10**
Número da patente: **BR 10 2018 010699 6**
Órgão no qual foi requerido: **INPI**
Código do requerimento: **10**
Número da patente: **BR 10 2017 018692 0**
Órgão no qual foi requerido: **INPI**
Código do requerimento: **10**
Número da patente: **BR 10 2018 012597 4**
Órgão no qual foi requerido: **INPI**
Código do requerimento: **10**
Número da patente: **BR 10 2018 0689240**
Órgão no qual foi requerido: **INPI**
Código do requerimento: **10**
Número da patente: **BR 10 2018 012597 4**

Divulgação de resultados em meios científicos ou de comunicação

Identificação do meio onde foi divulgado: **Teses, dissertações e revistas científicas**

Data do Cadastro: **05/11/2018 21:37:09**
Situação do Cadastro: **Concluído**



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em 21:39 de 05/11/2018.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
ASSOCIADO - SISGEN

ANEXO II– TCLE

Título: AVALIAÇÃO DO ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *LIPPIA SIDOIDES* CHAM. PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: ESTUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE E AVALIAÇÃO CLÍNICA
Pesquisador Responsável: Erik Melo de Sousa

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre AVALIAÇÃO DO ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *LIPPIA SIDOIDES* CHAM. PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: ESTUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE E AVALIAÇÃO CLÍNICA e está sendo desenvolvida por Erik Melo de Sousa, doutorando do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, da Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do Prof Dr Fábio Correia Sampaio.

Convidamos o Sr./a Sra. para participar de forma voluntária da pesquisa, o Sr./a Sra. terá livre decisão para participar do estudo, bem como retirar-se a qualquer momento sem quaisquer prejuízos de qualquer natureza

A onicomicose é uma patologia que acomete muitas pessoas, e que os medicamentos de uso tópico disponíveis no mercado, possuem custo relativamente elevado, é de extrema importância o desenvolvimento de novos fármacos que apresente baixo custo, pouca absorção e consequentemente menor possibilidade de efeitos colaterais, e de efeito farmacológico comprovado. Estudo preliminar do esmalte contendo 8% de óleo de *L. sidooides* Cham. (formulação com depósito de patente de invenção n. BR 10 2017 018692 0) mostrou efeito farmacológico superior ao controle positivo (ciclopírox a 8%). O estudo clínico, no entanto, foi do tipo de curta duração devendo então esse, ser submetido a estudos mais aprofundados, para uma possível comercialização futura. Mediante as evidências de grande potencial para a área farmacêutica, o desenvolvimento deste projeto justifica-se pelo objetivo de estabelecer a segurança e tolerabilidade do produto. Os participantes irão realizar uso do esmalte com *L. sidooides* 8%, que serão fornecidos na primeira consulta onde serão entrevistados e terão as unhas fotografadas. Todos os participantes serão avaliados clinicamente através de exames laboratoriais antes e após o uso do esmalte, para tanto serão monitorados através dos exames de hemograma, creatinina, ureia, TCO (transaminase oxalacética) e TCP (transaminase pirúvica), as coletas das amostras irão acontecer em um laboratório de análises clínica privado, que será informado ao participante pelo pesquisador responsável (sem custos para os participantes). Devido a baixa absorção da forma farmacêutica (esmalte) de uso tópico, informamos que essa pesquisa não oferece riscos previsíveis para a sua saúde e que poderá causar desconforto pelo receio de identificação. Caso surjam efeitos adversos ao uso do esmalte, esse serão mensurados/acompanhados durante essa pesquisa, contudo, tomaremos o cuidado e assegurarmos que sua identidade não será revelada. Em relação ao desconforto e às possíveis reações na pele durante a coleta de sangue, a equipe tomará todo cuidado para minimizar os sintomas e será realizado por profissional treinado.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e portanto, o (a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou se resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (ambulatório de dermatologia deste hospital). Os pesquisadores estarão à sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Dante do exposto declaro que fui devidamente esclarecido(a)sobre a pesquisa, os possíveis riscos e os benefícios, e que aceito de forma voluntária participar do estudo, e dou o meu consentimento para publicação dos resultados.

João Pessoa, ____ de _____ de 20____

Assinatura do pesquisador



Impressão dactiloscópica do participante

Assinatura do participante

Contato com o Pesquisador Responsável: Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o pesquisador Erik Melo de Sousa, (83) 99198-9813 ou para o Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley -Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW – 2º andar, Cidade Universitária, Bairro: Castelo Branco – João Pessoa - PB, CEP: 58020-585. Tel (83) 3206-0754. E-mail:cep.hulw@ebanf.gov.br.

ANEXO III – Comite de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE LIPPIA SIDOIDES CHAM. PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: ESTUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Pesquisador: ERIK DE SOUSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65198022.2.0000.5188

Instituição Proponente: Centro De Ciéncias da Saude

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.793.839

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um protocolo de pesquisa egresso do PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS EDITAL N° 01 / 2018 - PPgDITM, das UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE – UFRN, UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UFPB, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC, UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO – UFRPE, do aluno ERIK MELO DE SOUSA, sob orientação do Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio e co-orientação da Proa. Dra. Esther Bastos Paltot.

A utilização das plantas medicinais possui grande relevância no Brasil e no mundo. A Lippia sidoides Cham. Verbenaceae é uma das 71 plantas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) e possui grande potencial com evidências comprovadas de sua ação antifúngica. A onicomicose é uma infecção fúngica do tecido queratinizado da unha causado por dermatofítos, Candida spp, e com menor freqüência por fungos filamentosos não dermatofítos. O objetivo desse trabalho será realizar o controle de qualidade físico-químico e microbiológico e avaliar eficácia in vivo do esmalte antifúngico contendo óleo essencial de L. sidoides Cham. no manejo terapêutico da onicomicose. O óleo de L. sidoides será obtido das partes aéreas da planta pela técnica de arraste à vapor. Serão realizados testes de centrifugação, determinação do pH aparente, desernização da densidade

Endereço:	Praldo da Reitoria da UFPB, 1º Andar		
Bairro:	Cidade Universitária	CEP:	58.061-900
UF: PB	Município: JOÃO PESSOA		
Telefone: (83)3216-7791	Fax: (83)3216-7791	E-mail: contatoetica@ccs.ufpb.br	



Caracterização do Pároco: S-192829

relativa e densidade de massa, avaliação dos caracteres organolépticos para o controle de qualidade físico-químicas e, também, os teste de controle microbiológico. O estudo de estabilidade do esmalte com óleo essencial de *L. sidoides* Cham será realizado pela metodologia de estabilidade acelerada e de longa duração. Ensaio Clínico Randomizado (fase II) duplo cego será desenvolvido por 90 dias com 30 ou mais participantes portadores de onicomicose e alocados em dois grupo: A (participantes, esmalte contendo ciclopinox olamina a 8%) e B (participantes, esmalte contendo óleo de *L. sidoides* a 8%). A eficácia do tratamento será realizada por fotografias dos quirodáctilos contendo as lesões e a medição das áreas afetadas em mm² no baseline e no desfecho do estudo por meio de software apropriado (ImageJ). Com isso espera-se, determinar as propriedades físico-químicas microbiológicas do esmalte, assim como sua estabilidade e determinar a validade do produto testado. Apresentar os resultados clínicos de comparação do esmalte controle versus o esmalte de óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham, após testes de fase clínica II.

Objetivo da Pesquisa:

Na avaliação dos objetivos apresentados os mesmos estão coerentes com o propósito do estudo:

Objetivo Primário:

Realizar o controle de qualidade e avaliar in vivo a eficácia clínica do esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. no manejo terapêutico da onicomicose.

Objetivos Secundários:

- Realizar testes de controle de qualidade e verificar a estabilidade do esmalte com óleo essencial de *L. sidoides* Cham.;
- Verificar atividade antifúngica do esmalte de óleo essencial de *L. sidoides* Cham.;
- Realizar ensaio clínico de longa duração para avaliação segurança e tolerabilidade em pacientes portadores de onicomicoses;

Endereço:	Praldo da Reitoria da UFPB, 6º Andar	CEP:	58.061-900
Bairro:	Cidade Universitária	UF:	PB
Município:	JOÃO PESSOA	Fone:	(83)3216-7791
Telefone:		Fax:	(83)3216-7791
		E-mail:	comiteciencia@ccs.ufpb.br

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer 5.793.839

- Avaliar o potencial do esmalte de *L. sidoides* Cham. como medicamento para uso no SUS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na avaliação dos riscos e benefícios apresentados estão coerentes com a Resolução 466/2012 CNS, item V "Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e graduações variadas. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes.

Riscos:

Possíveis efeitos colaterais, alguns ainda não conhecidos.

Benefícios:

Acesso a tratamento promissor, ainda não disponível na prática clínica. Acompanhamento mais frequente do andamento da doença, através de consultas e exames conforme o protocolo clínico. Colaboração voluntária para o avanço das terapias para melhor oferta de tratamentos futuros com medicamento mais eficaz e seguro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto apresenta coerência científica, mostrando relevância para a academia, haja vista a ampliação do conhecimento, onde se busca, principalmente, realizar o controle de qualidade e avaliar *in vivo* a eficácia clínica do esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. no manejo terapêutico da onicomicose.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de Apresentação Obrigatória, foram anexados tempestivamente.

Recomendações:

A)RECOMENDAMOS QUE O PESQUISADOR RESPONSÁVEL MODIFIQUE OS DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA, RESPONSÁVEL PELA ANÁLISE DO PRESENTE PROTOCOLO DE PESQUISA ANTES DE SUA APLICAÇÃO. JÁ QUE O MESMO COLOCOU OS DADOS DO COMITÉ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY QUANDO DEVERIA TER COLOCADO OS DADOS DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Endereço:	Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar	CEP:	58.061-900
Bairro:	Cidade Universitária	UF:	PB
Município:	JOÃO PESSOA	Fax:	(83)3216-7791
Telefone:	(83)3216-7791	E-mail:	comiteetica@ccs.ufpb.br



Continuação do Parecer 5.783.039

**PARTICIPANTE DO ESTUDO DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ANTES DE SUA APLICAÇÃO
(RESOLUÇÃO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE).**

C) RECOMENDAMOS QUE, CASO OCORRA QUALQUER ALTERAÇÃO NO PROJETO (MUDANÇA NO TÍTULO, NA AMOSTRA OU QUALQUER OUTRA), O PESQUISADOR RESPONSÁVEL DEVERÁ SUBMETER EMENDA INFORMANDO TAL(S) ALTERAÇÃO(ÕES), ANEXANDO OS DOCUMENTOS NECESSÁRIOS.

D) RECOMENDAMOS POR FIM QUE AO TÉRMINO DA PESQUISA O PESQUISADOR RESPONSÁVEL ENCAMINHE AO COMITÉ DE ÉTICA PESQUISA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, RELATÓRIO FINAL E DOCUMENTO DEVOLUTIVO COMPROVANDO QUE OS DADOS FORAM DIVULGADOS JUNTO À(S) INSTITUIÇÃO(ÕES) ONDE OS MESMOS FORAM COLETADOS, AMBOS EM PDF, VIA PLATAFORMA BRASIL, ATRAVÉS DE NOTIFICAÇÃO, PARA OBTENÇÃO DA CERTIDÃO DEFINITIVA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TENDO EM VISTA A NÃO OBSERVÂNCIA DE NENHUM IMPEDIMENTO ÉTICO, SOMOS DE PARECER FAVORÁVEL A EXECUÇÃO DO PRESENTE PROJETO, DA FORMA COMO SE APRESENTA, SALVO MELHOR JUIZ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Confirmo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1973173.pdf	17/11/2022 08:53:29		ACEITO
Folha de Rosário	carta.pdf	03/11/2022 13:27:59	ERIK DE SOUSA	ACEITO
Projeto Detalhado / Brochura	Projetodtmt.pdf	27/10/2022 21:45:17	ERIK DE SOUSA	ACEITO

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB L ^a , 1º Andar	CEP: 58.061-900
Bairro: Cidade Universitária	
UF: PB	Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (031)3216-7791	Fax: (031)3216-7791
	E-mail: comiteetica@ccs.ufpb.br



Continuação do Parecer: 5.913.639

Investigador	ProjetoDitm.pdf	27/10/2022 21:45:17	ERIK DE SOUSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOPROMISSOECONFIDE NCIALIDADEDOPESSQUISADOR.pdf	27/10/2022 21:19:29	ERIK DE SOUSA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	27/10/2022 21:18:03	ERIK DE SOUSA	Aceito
Outros	cartaDTM.pdf	27/10/2022 21:16:23	ERIK DE SOUSA	Aceito
Outros	cartaauenciaihau.pdf	27/10/2022 21:15:57	ERIK DE SOUSA	Aceito
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ.pdf	27/10/2022 21:13:39	ERIK DE SOUSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOÃO PESSOA, 05 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar	CEP: 58.061-900
Bairro: Cidade Universitária	
UF: PB Município: JOÃO PESSOA	
Fone: (031)3216-7791	Fax: (031)3216-7791
	E-mail: contato@ccs.ufpb.br

Página 01 de 05

26/10/2022 18:12

SEI/SEDE - 25206073 - Carta - SEI


EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
 Rua Estanislau Eloy, s/nº - Bairro Castelo Branco
 João Pessoa-PB, CEP 58050-585
 - <http://hulw.ufpb.ebserh.gov.br>

Carta - SEI nº 115/2022/SGPITS/GEP/HULW-UFPB-EBSERH

João Pessoa, 26 de Outubro de 2022.

CARTA DE ANUÊNCIA

1. Informo para os devidos fins e efeitos legais, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, estar ciente do projeto de pesquisa: "AVALIAÇÃO DO ESMALTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE LIPPIA SIDOIDES CHAM. PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSE: ESTUDO DE CONTROLE DE QUALIDADE E AVALIAÇÃO CLÍNICA", sob a responsabilidade do Pesquisador Principal ERIK MELO DE SOUSA.
2. Declaro ainda conhecer e cumprir as orientações e determinações fixadas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e demais legislações complementares.
3. No caso do não cumprimento, por parte do pesquisador, das determinações éticas e legais, a Gerência de Ensino e Pesquisa tem a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.
4. Considerando que esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos mediante a plena aprovação do CEP competente.

Virginia de Araújo Porto

Chefe da Unidade de Gestão da Pesquisa
 Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde
 Gerência de Ensino e Pesquisa
 Hospital Universitário Lauro Wanderley
 Contatos: (83) 3206-0754 - ugpesq.hulw-ufpb@ebserh.gov.br

Documento assinado eletronicamente por **Virginia de Araújo Porto, Chefe de Setor, Substituto(a)**, em 26/10/2022, às 11:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **25206073** e o código CRC **6E439202**.

Referência: Processo nº 23539.024445/2022-26 SEI nº 25206073

ANEXO IV – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DA TESE



Estudo de fase clínica I sobre a segurança e tolerabilidade de esmalte contendo óleo essencial antifúngico de *Lippia sidoides*

Phase I clinical study on the safety and tolerability of nail polish containing antifungal essential oil of *Lippia sidoides*

Estudio clínico de fase I sobre la seguridad y tolerabilidad de esmaltes de uñas que contienen aceite esencial antimicótico de *Lippia sidoides*

DOI: 10.55905/och23n1-022

Receipt of originals: 12/2/2024

Acceptance for publication: 12/25/2024

Erik Melo de Souza

Graduado em Farmácia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: João Pessoa, Paraíba, Brasil

E-mail: erikfarmacia@gmail.com

Fábio Correia Sampaio

Doutor em Cariologia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: João Pessoa, Paraíba, Brasil

E-mail: fesampa@gmail.com

Esther Bastos Palitot de Brito

Doutora em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: João Pessoa, Paraíba, Brasil

E-mail: estherpalitot@hotmail.com

RESUMO

A onicomicose é uma infecção fúngica comum e desafiadora, particularmente difícil de tratar em populações idosas e imunocomprometidas. Este estudo de fase I avaliou a segurança e a tolerabilidade de um esmalte antifúngico contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* Cham. em 20 voluntários saudáveis. Os participantes, com idades entre 18 e 60 anos, aplicaram o esmalte uma vez por semana nas unhas das mãos durante 90 dias. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas antes e após a aplicação do esmalte para monitorar possíveis efeitos adversos. Os resultados indicaram que o esmalte foi bem tolerado, sem reações tópicas ou sistêmicas adversas significativas ou alterações clínicas e laboratoriais relevantes observadas. Todos os participantes seguiram o protocolo de tratamento, e não houve relatos de hipersensibilidade ou problemas relacionados ao uso do produto. Esses achados sugerem que o esmalte antifúngico contendo óleo essencial de