

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO  
TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)**

**IVANCIA DONATO DE LUNA SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA  
ALONGAMENTO, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS**

**JOÃO PESSOA-PB**

**2026**

**IVANCIA DONATO DE LUNA SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA  
ALONGAMENTO, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Área de concentração: Ensaios Préclínicos e Clínicos.

**Orientador:** Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Margareth de Fátima F. M. Diniz,

**Co-Orientador:** Profa. Dra. Melânia Lopes Cornélio e  
Profa. Dra Daniele Idalino Janebro Ximenes,

**JOÃO PESSOA-PB**

**2026**

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

S725d Sousa, Ivancia Donato de Luna.  
Desenvolvimento de um compósito fotopolimerizável  
para alongamento, recuperação e tratamento das unhas /  
Ivancia Donato de Luna Sousa. - João Pessoa, 2026.  
110 f. : il.

Orientação: Margareth de Fátima F M Diniz.  
Coorientação: Melânia Lopes Cornélio, Daniele  
Idalino Janebro Ximenes.  
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Cuidado das unhas. 2. Estudo clínico. 3.  
Compósitos fotopolimerizáveis. 4. Caenorhabditis  
elegans. I. Diniz, Margareth de Fátima F. M. II.  
Cornélio, Melânia Lopes. III. Ximenes, Daniele Idalino  
Janebro. IV. Título.

UFPB/BC

CDU 687.54(043)

# DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA ALONGAMENTO, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS

**Tese de Doutorado aprovada em 25/03/2026**

## **Banca examinadora:**

Documento assinado digitalmente  
 **MARGARETH DE FATIMA FORMIGA MELO DINIZ**  
Data: 25/03/2026 17:04:49-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margareth de Fátima F. M. Diniz**

**(Presinente)**

Documento assinado digitalmente  
 **HILZETH DE LUNA FREIRE PESSOA**  
Data: 04/04/2026 15:58:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra. Hilzeth de Luna Freire Pessoa**

**(Examinador Interno)**

Documento assinado digitalmente  
 **ISAC ALMEIDA DE MEDEIROS**  
Data: 01/04/2026 18:34:06-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof.Dr. Isac Almeida De Medeiros**

**(Examinador Interno)**

Documento assinado digitalmente  
 **GREGORIO FERNANDES GONCALVES**  
Data: 30/03/2026 11:13:38-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof.Dr. Gregório Fernandes Gonçalves**

**(Examinador Externo)**

Documento assinado digitalmente  
 **LINDOMAR DE FARIAS BELEM**  
Data: 31/03/2026 13:16:06-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra Lindomar de Farias Belém**

**(Examinador Externo)**

“À memória de minha mãe, mulher forte, mãe solteira, batalhadora e dona de salão, que me ensinou a transformar trabalho em arte e esforço em dignidade. Foi nas mãos dela que aprendi a amar as unhas, a ciência e a vida. Tudo que construí aqui nasce do que ela plantou em mim. Que este trabalho a honre, hoje e sempre.”

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, com profunda admiração e respeito, a **todos os professores** que contribuíram para esta tese e para a minha formação científica. Cada aula, cada orientação e cada discussão ajudaram a construir o caminho que me trouxe até aqui. Muitos estiveram presentes de maneiras diferentes — oferecendo suporte experimental, cedendo laboratórios, compartilhando conselhos valiosos ou simplesmente acreditando no meu potencial nos momentos em que eu mesma duvidava. Não menciono nomes porque foram muitos, e cada participação teve peso e significado próprios. Listá-los individualmente seria impossível sem o risco de cometer injustiça, e esta tese se transformaria apenas em páginas de agradecimentos. Mas quem ler estas linhas e caminhou comigo nessa jornada saberá reconhecer seu papel. Que cada docente que, de alguma forma, tocou este trabalho, sinta-se verdadeiramente homenageado e presente neste agradecimento.

À minha orientadora, **Prof<sup>a</sup>. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**, expresso minha gratidão mais sincera. Obrigada por acreditar em mim mesmo quando eu duvidava, por apostar no meu trabalho, por me direcionar com firmeza quando necessário e, acima de tudo, por me acolher com humanidade. Sua orientação foi mais do que acadêmica; foi um verdadeiro exercício de cuidado. Suas palavras assertivas e o equilíbrio perfeito entre rigor científico e sensibilidade fizeram toda a diferença. Levarei seus ensinamentos para toda a vida.

Ao LABETOX, deixo meu carinho e gratidão. Agradeço, em especial, à **Prof<sup>a</sup> Daniele Idalino Janebro Ximenes**, que lidera com excelência os estudos envolvendo *C. elegans* e que, como coorientadora, acompanhou cada etapa com rigor científico, paciência e generosidade. Sua orientação foi determinante para o amadurecimento nesta fase desta pesquisa. Agradeço, também, aos colegas que estiveram diretamente envolvidos nos experimentos — pela paciência, parceria e dedicação — ainda que eu não cite nomes para não cometer erros e a injustiça de omitir alguém. Cada contribuição foi indispensável.

À minha coorientadora, **Prof<sup>a</sup> Melânia Lopes Cornélio**, meu reconhecimento especial. Desde a construção do projeto até os últimos ajustes da tese, a senhora

esteve ao meu lado com paciência, competência e uma generosidade indescritível. Muito obrigada por nunca desistir de mim — mesmo quando eu “dei trabalho”, mesmo quando o processo se tornou cansativo, mesmo quando o caminho parecia longo demais. Seu olhar detalhista, sua dedicação incansável e sua capacidade de transformar caos em ciência foram essenciais para que esta pesquisa chegasse onde chegou. A senhora foi, de fato, uma segunda orientadora e uma das maiores bases de sustentação deste trabalho.

Às empresas **IGM e Karla Beauty Cosméticos**, agradeço pela confiança e pelo fornecimento de materiais essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa. A parceria responsável e ética reforça o compromisso com a inovação e com o avanço científico.

Expresso minha sincera gratidão aos laboratórios, de diferentes centros da UFPB, que disponibilizaram infraestrutura científica e apoio técnico indispensáveis para a realização desta pesquisa. Diferentes grupos de pesquisa contribuíram de forma direta para a execução das análises experimentais, incluindo ensaios toxicológicos, avaliações microbiológicas, caracterizações físico-químicas, análises morfológicas por microscopia eletrônica e etapas de preparo e processamento das formulações. A generosidade em compartilhar equipamentos, conhecimento e suporte técnico foi fundamental para a condução e conclusão deste trabalho, evidenciando a importância da colaboração entre laboratórios para o avanço da ciência.

E, por fim, com o coração profundamente emocionado, agradeço à **minha família**, que foi meu alicerce em todos os momentos desta caminhada. Àqueles que me sustentaram quando as forças faltaram, que celebraram cada conquista e que permaneceram firmes ao meu lado mesmo nos dias mais difíceis. Este trabalho carrega o amor, a luta e o sacrifício de cada um de vocês.

A vocês, dedico não apenas esta tese, mas tudo o que me tornei no processo.

## RESUMO

A busca por formulações fotopolimerizáveis seguras e funcionalmente compatíveis com a lâmina ungueal tem ganhado destaque diante das limitações de compósitos comerciais, frequentemente associados ao dano estrutural, redução da resistência e predisposição a onicoses. Neste estudo, foi desenvolvido um compósito fotopolimerizável inovador, contendo matriz orgânica otimizada e sais inorgânicos micronizados capazes de interagir com a queratina, visando promover alongamento, recuperação e tratamento das unhas. A formulação foi submetida a caracterizações físico-químicas abrangentes, incluindo microscopia eletrônica de varredura (MEV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TG) e espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis), permitindo selecionar o sistema com melhor estabilidade térmica, menor degradação prévia à cura e perfil óptico favorável à fotopolimerização. Ensaios complementares em lâminas ungueais humanas demonstraram adequada adesão, ausência de infiltração e formação de filme contínuo. A avaliação toxicológica não clínica com *Caenorhabditis elegans* abrangeu os ensaios de eclosão e motilidade, nos quais a matriz fotopolimerizável apresentou baixa toxicidade restrita a esses desfechos, sem efeitos letais ou alterações comportamentais relevantes. Esses achados sustentam um perfil preliminar de segurança para uso tópico. Por fim, a segurança e o desempenho do compósito foram avaliados em um estudo clínico Fase I com voluntárias, utilizando registro padronizado de imagens e métricas instrumentais. Os resultados mostraram melhora progressiva de brilho, textura, espessura percebida e integridade superficial, além de ausência de reações adversas relacionadas ao produto. De modo integrado, os dados confirmam que o compósito desenvolvido apresenta segurança e aplicabilidade clínica, configurando-se como uma alternativa tecnologicamente superior aos sistemas convencionais utilizados em alongamentos e terapias ungueais. O presente trabalho contribui para o avanço científico e regulatório de fotopolímeros destinados ao cuidado ungueal, abrindo perspectivas para estudos subsequentes de **eficácia ampliada** e novas aplicações dermocosméticas.

**Palavras-chave:** unhas; compósitos fotopolimerizáveis; segurança; *Caenorhabditis elegans*; eficácia; estudo clínico.

## ABSTRACT

The search for photopolymerizable formulations that are both safe and functionally compatible with the nail plate has gained increasing attention due to the limitations of commercial composites, which are often associated with structural damage, reduced mechanical resistance, and increased susceptibility to onychomycosis. In this study, an innovative photopolymerizable composite was developed, containing an optimized organic matrix and micronized inorganic salts capable of interacting with keratin, aiming to promote nail extension, recovery, and treatment. The formulation was subjected to comprehensive physicochemical characterization, including scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), and ultraviolet–visible spectroscopy (UV–Vis), enabling the selection of the system with improved thermal stability, reduced degradation prior to curing, and an optical profile favorable to photopolymerization. Complementary assays using human nail plates demonstrated adequate adhesion, absence of infiltration, and formation of a continuous film. Non-clinical toxicological evaluation using *Caenorhabditis elegans* included hatching and motility assays, in which the photopolymerizable matrix showed low toxicity limited to these endpoints, with no lethal effects or relevant behavioral alterations. These findings support a preliminary safety profile for topical use. Finally, the safety and performance of the composite were evaluated in a Phase I clinical study with volunteers using standardized image acquisition and instrumental metrics. The results showed progressive improvement in gloss, texture, perceived thickness, and surface integrity, as well as the absence of product-related adverse reactions. Overall, the findings indicate that the developed composite presents favorable safety and clinical applicability, representing a technologically advanced alternative to conventional systems used for nail extensions and ungual therapies. This study contributes to the scientific and regulatory advancement of photopolymers intended for nail care, opening perspectives for subsequent studies on expanded efficacy and new dermocosmetic applications.

**Keywords:** nails; photopolymerizable composites; safety; *Caenorhabditis elegans*; efficacy; clinical study.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Anatomia funcional da unidade ungueal.....                                                                                                           | 19 |
| <b>Figura 2</b> - Representação esquemática da onicomatricoderme e localização dos onicofibroblastos de Dong-youn sob a matriz ungueal.....                            | 19 |
| <b>Figura 3</b> - Representação esquemática da onicoderme e sua localização sob o leito ungueal.....                                                                   | 20 |
| <b>Figura 4</b> - Organização dos domínios helicoidais de queratina e interface coiled-coil em dímeros e tetrâmeros.....                                               | 22 |
| <b>Figura 5</b> - Modelo hierárquico de montagem dos filamentos intermediários de queratina baseado no tetrâmero A11.....                                              | 23 |
| <b>Figura 6</b> - Rede de filamentos de queratina em queratinócitos epiteliais.....                                                                                    | 24 |
| <b>Figura 7</b> - Organização dos filamentos de queratina em queratinócitos sob baixa e alta concentração de $\text{Ca}^{2+}$ .....                                    | 26 |
| <b>Figura 8</b> - Influência do tamanho das partículas inorgânicas na microestrutura de compósitos fotopolimerizáveis.....                                             | 31 |
| <b>Figura 9</b> - Comparação esquemática entre a epiderme de mamíferos e o complexo epiderme–cutícula de <i>Caenorhabditis elegans</i> .....                           | 35 |
| <b>Figura 10</b> - Esquema geral de formulação, aplicação e fotopolimerização de compósitos funcionais para unhas sob luz UV/LED.....                                  | 39 |
| <b>Figura 11</b> - Esquema de distribuição das formulações experimentais nas unhas das mãos dos participantes no desenho experimental intraindividual.....             | 57 |
| <b>Figura 12</b> - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) das formulações fotopolimerizáveis aplicadas sobre lâminas ungueais humanas..... | 62 |
| <b>Figura 13</b> - Espectros de transmitância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial.....                                                              | 64 |
| <b>Figura 14</b> - Espectros de absorbância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial .....                                                               | 65 |
| <b>Figura 15</b> - Espectros de refletância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial.....                                                                | 65 |
| <b>Figura 16</b> - Espectros de refletância UV-Vis das formulações funcionalizadas com sais (A1–A6) e da formulação base.....                                          | 67 |
| <b>Figura 17</b> - Espectros de absorbância UV-Vis das formulações funcionalizadas com sais (A1–A6) e da formulação base.....                                          | 68 |

|                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 18</b> - Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação experimental base F2.....                                                                                              | 69 |
| <b>Figura 19</b> - Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação comercial.....                                                                                                         | 70 |
| <b>Figura 20</b> - Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação experimental funcionalizada com ZnSO <sub>4</sub> e MgSO <sub>4</sub> (A1) .....                                       | 71 |
| <b>Figura 21</b> - Percentual de eclosão de larvas L1 de <i>Caenorhabditis elegans</i> após 24 h de exposição às formulações em gel .....                                                                 | 73 |
| <b>Figura 22</b> - Motilidade de larvas L4 de <i>Caenorhabditis elegans</i> após 48 h de exposição às formulações em gel .....                                                                            | 74 |
| <b>Figura 23.</b> Ensaio de difusão em ágar para avaliação da atividade antimicrobiana das formulações experimentais.....                                                                                 | 75 |
| <b>Figura 24</b> - Resultados da atividade antimicrobiana do controle positivo (gel comercial contendo ciclopirox 8%) .....                                                                               | 76 |
| <b>Figura 25</b> - Variação percentual do parâmetro de rugosidade superficial (SER) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais....                             | 79 |
| <b>Figura 26</b> - Variação percentual do índice de descamação (SEsc) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.....                                          | 80 |
| <b>Figura 27</b> - Variação percentual do parâmetro de suavidade (SEsm) da superfície ungueal antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.                                | 81 |
| <b>Figura 28</b> - Variação percentual do parâmetro de profundidade dos sulcos (SEW) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais....                            | 83 |
| <b>Figura 29</b> - Variação percentual do parâmetro de volume da superfície ungueal antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.....                                      | 84 |
| <b>Figura 30</b> - Variação percentual do parâmetro de área superficial total da unha antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.....                                    | 85 |
| <b>Figura 31</b> - Evolução morfológica da superfície ungueal antes, após a aplicação e ao final do uso das formulações fotopolimerizáveis, avaliada por imagens 2D e reconstruções 3D do Visioscan®..... | 88 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Composição das formulações fotopolimerizáveis F1 a F4 (em gramas)...                                                              | 45 |
| <b>Tabela 2</b> - Composição dos compósitos fotopolimerizáveis experimentais contendo sulfatos de zinco e magnésio em diferentes concentrações..... | 48 |
| <b>Tabela 3</b> - Valores médios (%) da Reflectância, Absorbância e Transmitância .....                                                             | 66 |
| <b>Tabela 4</b> - Resultado da medição dos halos inibitórias das placas do controle positivo do gel comercial .....                                 | 77 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de Variância  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
A1–A6 – Identificação das formulações funcionalizadas com sais  
ATCC – American Type Culture Collection  
BRCast – Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
 $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  – Íons cálcio, zinco, magnésio  
CEAR – Centro de Energias Alternativas e Renováveis  
CNS – Conselho Nacional de Saúde  
CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal  
DP – Desvio Padrão  
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial  
DTG – Derivada Termogravimétrica  
DPC – Diretoria de Pesquisa Clínica  
F1, F2, F3, F4 – Identificação das formulações experimentais  
FUNGEL® – Nome comercial de gel antifúngico  
HEMA – 2-Hidroxietil Metacrilato  
IPeFarM – Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos  
LabFilm – Laboratório de Síntese e Caracterização de Filmes Finos  
LED – Diodo Emissor de Luz  
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura  
 $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{ZnSO}_4$  – Sulfato de magnésio, sulfato de zinco  
N2 Bristol – Linhagem de *Caenorhabditis elegans*  
Omnirad 184, TPO-L – Fotoiniciadores específicos para LED  
POP – Procedimento Operacional Padrão  
PPGDITM – Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos  
SBPPC – Sociedade Brasileira de Pesquisa Clínica  
SEr – Surface Evaluation of Roughness (Avaliação da Rugosidade Superficial)  
SEsc – Surface Evaluation of Scaliness (Avaliação da Escamação Superficial)  
SEsm – Surface Evaluation of Smoothness (Avaliação da Suavidade Superficial)  
SEw – Surface Evaluation of Wrinkles (Avaliação da Profundidade dos Sulcos)  
SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TGA/TG – Termogravimetria  
TEGDMA – Trietilenoglicol Dimetacrilato  
TMPTMA – Trimetilolpropano Triacrilato  
UDMA – Uretano Dimetacrilato  
UFC – Universidade Federal do Ceará  
UFPB – Universidade Federal da Paraíba  
UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
UV-Vis – Espectroscopia Ultravioleta-Visível  
Visioscan® VC 98 – Equipamento de análise de superfície (marca/modelo)  
YPD – Yeast Extract Peptone Dextrose (Meio de cultura para leveduras)

## SUMÁRIO

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                               | <b>16</b> |
| <b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>                                                                    | <b>18</b> |
| 2.1 ANATOMIA E HISTOFISIOLOGIA DA LÂMINA UNGUEAL .....                                                  | 18        |
| 2.2 BIOQUÍMICA DA QUERATINA E PAPEL DOS MINERAIS .....                                                  | 21        |
| 2.3 FUNDAMENTOS DOS COMPÓSITOS FOTOPOLIMERIZÁVEIS .....                                                 | 28        |
| 2.4 SEGURANÇA E TOXICOLOGIA EM PRODUTOS PARA UNHAS.....                                                 | 33        |
| 2.5 COMPÓSITOS FUNCIONAIS PARA UNHAS: TECNOLOGIA E APLICAÇÕES CLÍNICAS.....                             | 38        |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>                                                                                | <b>42</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL .....                                                                                | 42        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                                                         | 42        |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                                      | <b>44</b> |
| 4.1 FASE NÃO CLÍNICA.....                                                                               | 44        |
| <b>4.1.1 Preparo das formulações fotocuráveis .....</b>                                                 | <b>44</b> |
| <b>4.1.2 Preparação ex vivo das unhas e análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....</b> | <b>46</b> |
| <b>4.1.3 Preparo e incorporação de cargas iônicas funcionais .....</b>                                  | <b>47</b> |
| <b>4.1.4 Caracterização físico-química das formulações: TGA, DSC e UV-Vis .....</b>                     | <b>49</b> |
| <b>4.1.5 Análise dos dados e construção gráfica .....</b>                                               | <b>50</b> |
| <b>4.1.6 Ensaios toxicológicos não clínicos com <i>Caenorhabditis elegans</i> .....</b>                 | <b>51</b> |
| 4.1.6.1 Cepas, condições de cultivo e preparo dos organismos .....                                      | 51        |
| 4.1.6.2 Preparação das placas experimentais e exposição às formulações .....                            | 51        |
| 4.1.6.3 Ensaio de eclosão de ovos .....                                                                 | 52        |
| 4.1.6.4 Ensaio de motilidade de larvas L4 .....                                                         | 52        |
| 4.1.6.5 Análise estatística .....                                                                       | 53        |
| <b>4.1.7 Avaliação microbiológica das formulações funcionais .....</b>                                  | <b>53</b> |
| 4.1.7.1 Micro-organismos e condições de cultivo .....                                                   | 54        |
| 4.1.7.2 Ensaio de difusão em poço .....                                                                 | 54        |
| 4.2 FASE CLÍNICA I .....                                                                                | 55        |
| <b>4.2.1 Tipo de estudo e aspectos éticos .....</b>                                                     | <b>55</b> |
| <b>4.2.2 Participantes .....</b>                                                                        | <b>56</b> |
| <b>4.2.3 Formulações e protocolo de aplicação .....</b>                                                 | <b>57</b> |

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.4 Avaliação instrumental .....                                                                      | 59        |
| 4.2.5 Organização e Análise dos Dados .....                                                             | 60        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                                                                               | <b>61</b> |
| 5.1 FASE NÃO CLÍNICA .....                                                                              | 61        |
| 5.1.1 Morfologia e adesão das formulações – Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) ..... | 61        |
| 5.1.2 Espectroscopia na região do UV-Visível .....                                                      | 64        |
| 5.1.3 Formulações funcionalizadas com sais (A1–A6) .....                                                | 66        |
| 5.1.4 Análise Termogravimétrica (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....            | 68        |
| 5.1.5 Avaliação toxicológica não clínica com <i>Caenorhabditis elegans</i> .....                        | 72        |
| 5.1.6 Avaliação da atividade antifúngica e antibacteriana .....                                         | 74        |
| 5.2 FASE CLÍNICA I .....                                                                                | 78        |
| 5.2.1 Parâmetro S <sub>Er</sub> (Surface Evaluation of Roughness) .....                                 | 78        |
| 5.2.2 Surface Evaluation of Scaliness (SE <sub>sc</sub> ) .....                                         | 79        |
| 5.2.3 Surface Evaluation of Smoothness (SE <sub>sm</sub> ) .....                                        | 81        |
| 5.2.4 Surface Evaluation of Wrinkles (SE <sub>w</sub> ) .....                                           | 82        |
| 5.2.5 Volume .....                                                                                      | 83        |
| 5.2.6 Surface .....                                                                                     | 85        |
| 5.2.7 Avaliação tridimensional da topografia ungueal após aplicação das formulações .....               | 87        |
| <b>6 CONCLUSÕES .....</b>                                                                               | <b>90</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                | <b>92</b> |
| <b>ANEXOS/APENDICES</b>                                                                                 |           |
| ANEXO I – PARECER APROVADO DO CEP                                                                       |           |
| ANEXO II – TCLE                                                                                         |           |
| ANEXO III – FICHA DE ANAMNESE                                                                           |           |
| ANEXO IV – ARTIGO PUBLICADO                                                                             |           |
| ANEXO V – CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO – CINASAMA 2025                                                   |           |
| ANEXO VI – ARTIGO SUBMETIDO                                                                             |           |

## 1 INTRODUÇÃO

A lâmina ungueal humana é uma estrutura especializada da epiderme queratinizada, composta predominantemente por queratinas duras ricas em aminoácidos sulfurados e organizada de forma altamente compactada, o que lhe confere rigidez, brilho e função protetora (IORIZZO *et al.*, 2004; GEYER *et al.*, 2004). Essa arquitetura complexa integra-se a uma unidade anatômica funcional – a unidade ungueal – que envolve matriz, leito, pregas ungueais e hiponíquio, permitindo crescimento contínuo, proteção biomecânica e participação em funções sensoriais finas. A integridade dessa estrutura é, portanto, fundamental para a saúde cutânea e para a manutenção da barreira contra agentes externos físicos, químicos e microbiológicos.

Distúrbios que comprometem a estrutura da lâmina ungueal têm impacto funcional e estético significativo. Entre as principais condições clínicas, destacam-se a fragilidade ungueal — caracterizada por maior susceptibilidade a fissuras, descamação e fraturas — cujos mecanismos envolvem alterações na compactação da queratina, redução das ligações dissulfeto e desorganização da matriz (IORIZZO *et al.*, 2004).

Outras onicopatias de alta prevalência incluem a psoríase ungueal, que se manifesta por onicólise, hiperqueratose subungueal e pitting, estando profundamente associada a inflamação crônica e remodelamento anômalo da lâmina (HANEKE, 2015; NAKAMURA; COSTA; PAZZINI, 2012). As onicomicoses, por sua vez, representam um dos agravos ungueais mais comuns mundialmente, afetando entre 12% e 14% dos indivíduos adultos, com elevada persistência e impacto psicossocial (BARAN *et al.*, 2006; GORGAS *et al.*, 2014; SILVA L. M. *et al.*, 2022). Em contexto mais recente, a síndrome do uso recorrente de fórmulas (SURF) — grupo de danos ungueais associados à exposição repetida a produtos inadequados — também tem ganhado relevância clínica, sobretudo no cenário de procedimentos estéticos (FAN *et al.*, 2022).

Nas últimas décadas, o avanço da indústria cosmética e do mercado de procedimentos estéticos para unhas trouxe um crescimento significativo no uso de géis fotopolimerizáveis, sistemas de alongamento e revestimentos híbridos. Embora essas tecnologias representem um marco na resistência mecânica e durabilidade estética, diversos trabalhos têm apontado que o uso inadequado de polímeros —

especialmente aqueles originalmente desenvolvidos para odontologia — está associado à intensificação de danos ungueais, tais como microfissuras, aumento da porosidade, enfraquecimento estrutural, alteração de pH e indução de processos inflamatórios (HILTON; STONE; TOMLINS, 2018; FAN *et al.*, 2022).

Materiais odontológicos, particularmente aqueles baseados em metacrilatos rígidos e altamente reticulados, apresentam módulo elástico incompatível com a biomecânica da lâmina, que é menos rígida, mais flexível e dotada de microarquitetura distinta (PERUGINI *et al.*, 2020; KERALI *et al.*, 2015). Essa discrepância favorece infiltrações, destacamentos, aumento da rugosidade superficial e até alterações inflamatórias, constituindo um risco sanitário para milhares de usuários.

Além disso, a elevada frequência de procedimentos cosméticos repetitivos — lixamento agressivo, exposição contínua a solventes, aplicação de ácidos, desgaste mecânico cumulativo — comprometem progressivamente a matriz e o leito ungueal, facilitando infecções oportunistas e retardando a regeneração fisiológica. Estudos recentes demonstram que a aplicação constante de esmaltes e géis inadequados provoca danos mensuráveis na microtopografia da superfície ungueal, aumentando a rugosidade, irregularidade e áreas de erosão (FAN *et al.*, 2022; BEATTY *et al.*, 2024). Tais alterações, somadas à redução da integridade da barreira, permitem maior penetração de microrganismos como dermatófitos e espécies de *Candida* (GORGAS *et al.*, 2014; SILVA S. L. *et al.*, 2020), dificultando o tratamento e elevando a probabilidade de recidivas.

Diante desse cenário, a interface entre saúde ungueal, cosmetologia e tecnologia de materiais tem se tornado uma área estratégica de investigação científica. Há uma demanda crescente por biomateriais específicos, biocompatíveis e com desempenho físico-químico compatível com a anatomia ungueal — algo ainda pouco explorado pela indústria, que frequentemente adapta materiais de outras áreas, como a odontológica, para uso cosmético sem comprovação de segurança específica (SCCS, 2021; YIN *et al.*, 2024).

Assim, compreender a complexidade da unidade ungueal e os mecanismos de dano associados aos produtos disponíveis é fundamental para embasar o desenvolvimento de alternativas tecnológicas mais seguras e eficazes.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

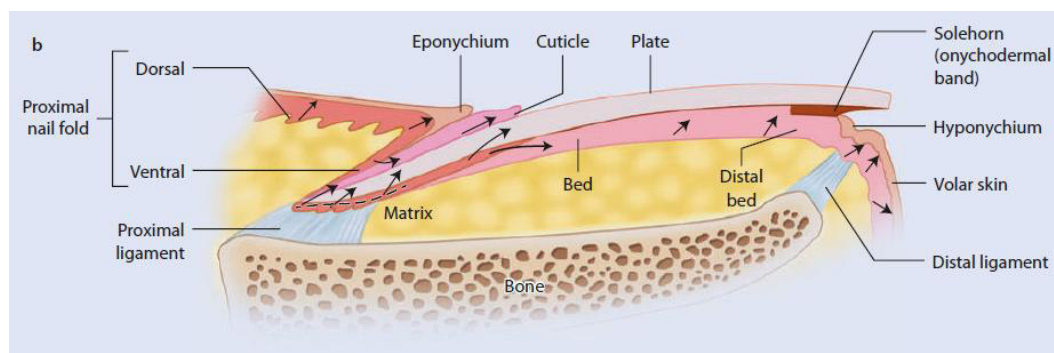
### 2.1 ANATOMIA E HISTOFISIOLOGIA DA LÂMINA UNGUEAL

A lâmina ungueal constitui uma estrutura queratínica altamente especializada, cuja organização anatômica e histofisiológica confere ao complexo ungueal propriedades únicas de rigidez, flexibilidade, transparência e resistência à abrasão. Apesar de ser frequentemente tratada como um “tecido morto”, sua formação e manutenção dependem de processos biológicos dinamicamente regulados, alimentados por unidades germinativas e de suporte cuja arquitetura permanece, até hoje, tema central na literatura dermatológica especializada (SCHER; DANIEL, 2005; RUBIN *et al.*, 2018; BARAN *et al.*, 2019).

A lâmina em si é formada por queratinócitos altamente compactados provenientes, principalmente, da matriz ungueal. Esses queratinócitos diferenciam-se segundo um padrão distinto daquele observado na epiderme, resultando em um tipo de queratina dura, rica em cisteína, cuja organização tridimensional – marcada por elevada densidade de ligações dissulfeto inter e intramoleculares – estabelece uma matriz rígida, hidrofóbica e de baixa permeabilidade (RUBIN *et al.*, 2018). A ausência de núcleos e organelas, somada à compactação anisotrópica das camadas, confere resistência mecânica ao tempo em que mantém certo grau de flexibilidade, necessário para dissipação de forças de impacto e cisalhamento (SCHER; DANIEL, 2005).

O sistema ungueal, entretanto, não se resume à lâmina. Trata-se de um órgão anexial composto, formado por matriz, leito ungueal, dobra proximal, pregas laterais, eponíquio, hiponíquio e derme subjacente – cada qual desempenhando papéis estruturais e fisiológicos particularmente definidos (BARAN *et al.*, 2019). A matriz ungueal, localizada sob a prega proximal, é o principal sítio de produção da lâmina. Seus queratinócitos apresentam morfologia prismática, intensa atividade mitótica e diferenciação altamente coordenada, determinando não apenas o crescimento, mas também a espessura, curvatura e translucidez da lâmina. O leito ungueal, por sua vez, participa de forma complementar, contribuindo para as camadas inferiores da placa à medida que esta desliza distalmente ao longo de uma interface dermoqueratínica rica em conexões estruturais (Figura 1).

**Figura 1.** Anatomia funcional da unidade ungueal.

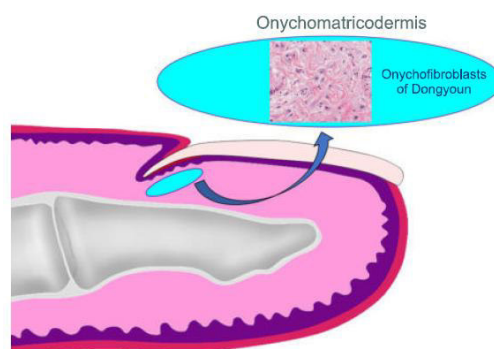


NOTA: Representação esquemática da placa ungueal, matriz, leito, dobra proximal e estruturas associadas, conforme modelo proposto por Rubin *et al.* (2018).

**Fonte:** Rubin *et al.* (2018)

Descobertas anatômicas recentes reforçam que o aparelho ungueal é ainda mais complexo do que se descrevia tradicionalmente. O estudo histológico que caracterizou a onicomatricoderme (Figura 2) revelou, na região de transição da matriz ungueal, um compartimento especializado com expressivo potencial dérmico e papel crucial na sustentação bioestrutural da lâmina em formação (LEE *et al.*, 2012).

**Figura 2.** Representação esquemática da onicomatricoderme e localização dos onicofibroblastos de Dong-youn sob a matriz ungueal.



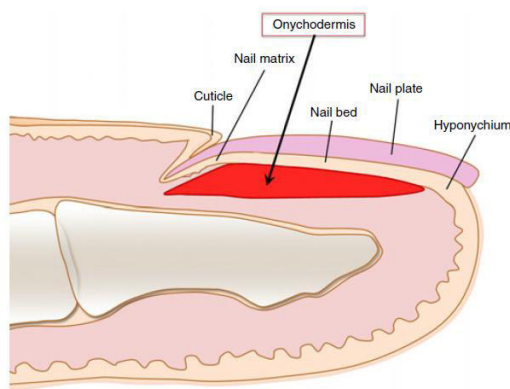
NOTA: Imagem ilustrativa que demonstra a disposição anatômica da onicomatricoderme, destacando a presença dos onicofibroblastos e sua relação estrutural com a matriz ungueal.

**Fonte:** Adaptado de LEE, D. Y. *et al.* (2021).

Essa região apresenta células com fenótipo dérmico distinto, com marcadores que sugerem participação ativa na sinalização epitelial e na organização do microambiente germinativo. Complementarmente, a identificação da onicoderme, localizada abaixo do leito ungueal distal, ampliou a compreensão sobre a unidade de

suporte da placa (KIM *et al.*, 2014). Diferentemente da derme comum, a onicoderme (Figura 3) exibe características estruturais singulares, com fibroblastos especializados e arquitetura tecidual adaptada à função de estabilização da lâmina e absorção de microtraumas. Ambas as descobertas alteraram paradigmas clássicos e abriram espaço para novas interpretações sobre onicopatias que acometem seletivamente tais regiões.

**Figura 3.** Representação esquemática da onicoderme e sua localização sob o leito ungueal.



NOTA: A ilustração evidencia a disposição anatômica da onicoderme como mesênquima especializado do leito ungueal, destacando sua relação estrutural com a matriz, placa e hipoúnquio.

**Fonte:** Adaptado de Lee, Lew e Sim (2012).

Do ponto de vista funcional, o complexo ungueal atua como uma unidade integrada de proteção, estabilidade biomecânica, função sensorial fina e contribuição para a preensão digital. A integridade histológica da matriz e do leito determina diretamente a qualidade da lâmina, enquanto a vascularização abundante e a inervação densa do aparelho ungueal garantem resposta rápida a traumas, inflamação e estímulos ambientais (RUBIN *et al.*, 2018).

Essas características explicam o motivo pelo qual alterações microscópicas ou inflamatórias localizadas – como as observadas em psoríase, dermatites, alopecia areata ou onicomicoses – frequentemente se manifestam como deformidades estruturais, descolamentos, pontilhados ou fragilidade lamelar (BARAN *et al.*, 2019).

Além disso, a dinâmica de crescimento da lâmina – em torno de 3 mm por mês nas mãos – condiciona não apenas processos fisiológicos normais, mas também a

resposta a procedimentos cosméticos e terapêuticos. Microfissuras, impactos repetitivos ou agressões químicas afetam-se cumulativamente ao longo do tempo, refletindo-se na extremidade distal semanas após o insulto inicial.

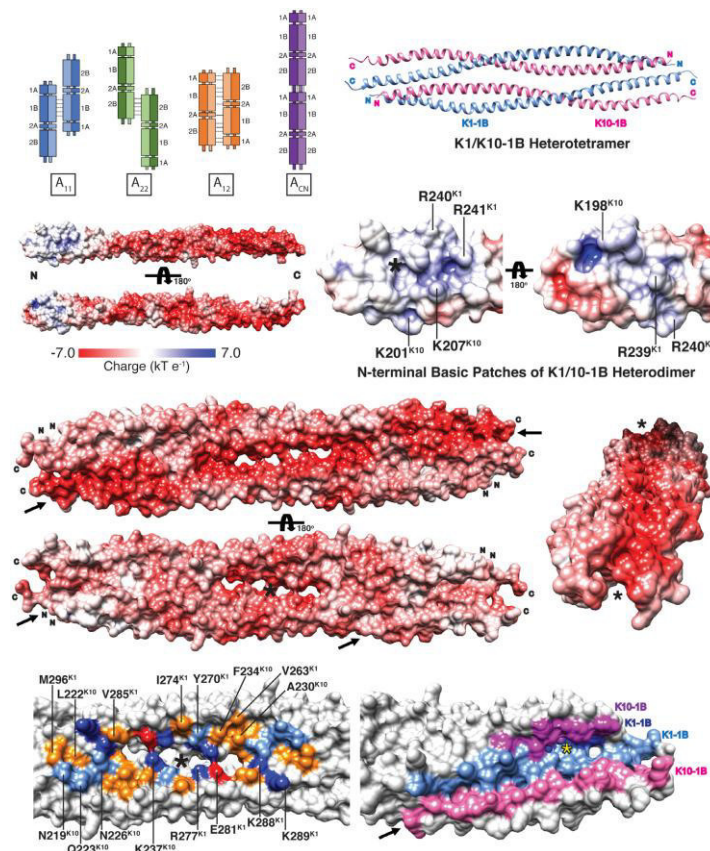
Por essa razão, compreender profundamente a anatomia e histofisiologia ungueal é indispensável para interpretar a etiologia de onicopatias, avaliar interações com materiais poliméricos e embasar o desenvolvimento de biomateriais compatíveis com o aparato queratínico.

## 2.2 BIOQUÍMICA DA QUERATINA E PAPEL DOS MINERAIS

A queratina é o principal componente estrutural da lâmina ungueal e pertence à família dos filamentos intermediários. Do ponto de vista bioquímico, trata-se de uma proteína fibrosa rica em aminoácidos sulfurados, organizada em uma arquitetura hierárquica que vai do nível molecular ao supramolecular. Cada monômero de queratina apresenta um domínio central  $\alpha$ -helicoidal, altamente conservado, flanqueado por regiões N- e C-terminais não helicoidais mais variáveis. Esse domínio central é segmentado em subdomínios 1A, 1B, 2A e 2B, separados por regiões conectoras curtas, que participam de forma decisiva no encaixe entre monômeros e na formação do coiled-coil (ALBERTS *et al.*, 2022; BUNICK *et al.*, 2018; ELDIRANY *et al.*, 2019).

Nas células, a queratina nunca atua isoladamente. Os genes de queratina estão organizados em pares de tipo I (ácidos) e tipo II (básicos/neutros), que se associam em heterodímeros paralelos (Figura 4). Dois heterodímeros se organizam antiparalelamente formando um tetrâmero, que por sua vez se associa lateral e axialmente até constituir o filamento intermediário com diâmetro em torno de 10 nm. Estudos cristalográficos recentes com queratinas epidérmicas humanas demonstram que esse empacotamento depende de uma série de interações hidrofóbicas e eletrostáticas altamente específicas, incluindo um mecanismo de “knob-into-hole” entre resíduos de superfície que estabiliza o arranjo tetramérico e o crescimento longitudinal do filamento (BUNICK *et al.*, 2018; ELDIRANY *et al.*, 2019).

**Figura 4.** Organização dos domínios helicoidais de queratina e interface coiled-coil em dímeros e tetrâmeros.



Nota: Representação esquemática dos domínios helicoidais 1A, 1B, 2A e 2B de queratinas tipo I e II e modelos estruturais do dímero e do heterotetrâmero coiled-coil. Os mapas de superfície eletrostática e os detalhes de interface evidenciam regiões carregadas e resíduos-chave que participam de interações hidrofóbicas e de pontes salinas, responsáveis pela estabilidade do dímero e pela montagem supramolecular dos filamentos intermediários. Essa organização tridimensional é fundamental para a resistência mecânica dos epitélios queratinizados, incluindo a lâmina ungueal.

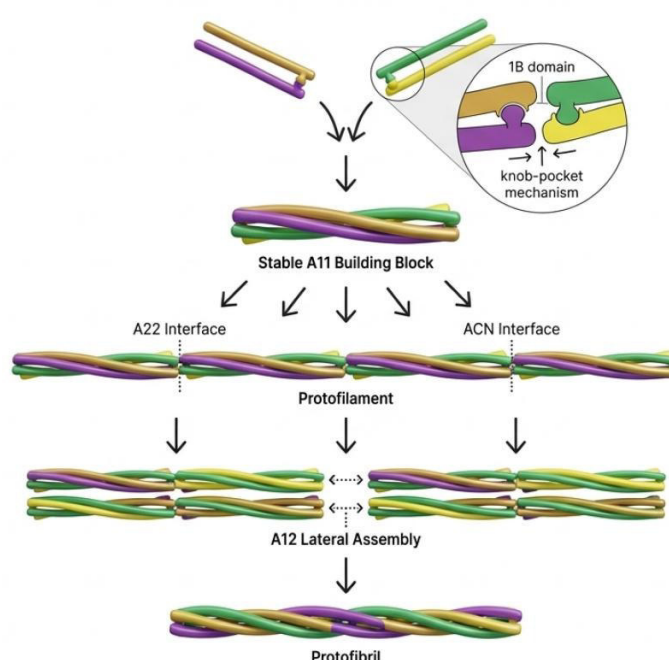
**Fonte:** Adaptado de ELDIRANY, S. A. *et al.* (2019).

Na lâmina ungueal, predominam as chamadas queratinas “duras”, que apresentam teor de cisteína ainda mais elevado do que as queratinas epidérmicas “moles”. As cadeias laterais de cisteína formam extensas redes de ligações dissulfeto inter e intramoleculares, que funcionam como verdadeiras pontes cruzadas químicas, aumentando a coesão entre os filamentos e conferindo à unha sua resistência característica à deformação, à abrasão e à penetração de agentes químicos. A distribuição espacial dessas ligações, somada ao padrão de empacotamento dos filamentos intermediários, determina propriedades como dureza, elasticidade,

curvatura e tendência à fissuração.

Alterações no conteúdo de cisteína, na proporção entre diferentes isoformas de queratina ou na organização supramolecular dos filamentos repercutem diretamente na fragilidade da lâmina, em sua propensão a descamação lamelar e em diversos quadros de oncodistrofia (ALBERTS *et al.*, 2022; RUBIN *et al.*, 2018; BARAN *et al.*, 2019).

**Figura 5.** Modelo hierárquico de montagem dos filamentos intermediários de queratina baseado no tetrâmero A11.



Nota: Representação esquemática da formação do tetrâmero A11, considerado o bloco fundamental e estabilizado dos filamentos intermediários de queratina. O diagrama ilustra: (1) a formação do tetrâmero por alinhamento antiparalelo via mecanismo knob–pocket no domínio 1B; (2) a montagem longitudinal por interfaces A22 e ACN; e (3) a montagem lateral via interface A12 para formação do protofibril.

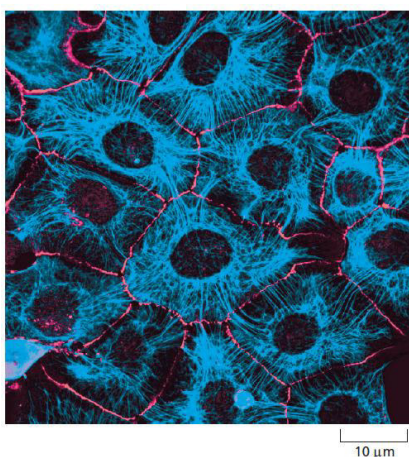
**Fonte:** Elaboração própria da autora, com base em Edirany *et al.* (2019).

Os queratinócitos da matriz ungueal e do leito produzem um repertório próprio de queratinas, distinto daquele observado na epiderme e nos pelos. A expressão coordenada desses genes é regulada por sinais locais – citocinas, fatores de crescimento, hormônios e gradientes de íons – que modulam tanto a taxa proliferativa quanto o programa de diferenciação terminal.

A passagem de um queratinócito da matriz pela fase proliferativa para o estágio de córneoito anucleado envolve remodelamento profundo do citoesqueleto, condensação dos filamentos de queratina e formação de uma “capa” proteica altamente resistente, integrada a proteínas como involucrina, loricrina e pequenas proteínas ricas em prolina (Figura 6).

Esse processo é acompanhado por alterações de pH intracelular, fluxo de cálcio e redistribuição de íons divalentes, que influenciam a atividade de transglutaminases, proteases e outras enzimas envolvidas na maturação da lâmina (ALBERTS *et al.*, 2022; RUBIN *et al.*, 2018).

**Figura 6.** Rede de filamentos de queratina em queratinócitos epiteliais.



Nota: Micrografia de imunofluorescência mostrando a rede tridimensional de filamentos intermediários de queratina (em azul) organizados no interior de queratinócitos epiteliais em cultura. Os filamentos irradiam a partir do núcleo e conectam-se indiretamente às células vizinhas por meio de desmossomos, contribuindo para a resistência mecânica e coesão estrutural do epitélio. A marcação em vermelho delimita os contornos celulares. Essa organização fornece o arcabouço estrutural essencial para tecidos queratinizados, incluindo a lâmina ungueal.

**Fonte:** Adaptado de Alberts *et al.* (2015), Cap. 16.

Dentro desse contexto, os minerais – em particular os íons zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ) e magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) – desempenham papel central tanto na biologia dos queratinócitos quanto na integridade estrutural da matriz queratinizada. O zinco é um cofator essencial para mais de 300 enzimas e numerosos fatores de transcrição; participa da regulação da proliferação celular, da síntese proteica, da atividade antioxidante e da resposta inflamatória. Na pele e anexos, a deficiência de zinco associa-se a atraso de

cicatrização, alterações de barreira e quadros de dermatite; inversamente, níveis adequados favorecem a reparação tecidual e a organização da matriz extracelular (LANSDOWN, 1996; SILVA J. F. *et al.*, 2020).

Estudos em queratinócitos demonstram que íons  $Zn^{2+}$  modulam vias de sinalização envolvidas na diferenciação e no reforço da barreira, influenciando a expressão de proteínas estruturais e a deposição de lipídeos intercelulares (SILVA J. F. *et al.*, 2020).

O magnésio, por sua vez, é o cátion divalente intracelular mais abundante e está intimamente ligado à homeostase energética, à estabilidade de ácidos nucleicos, à função de canais iônicos e à modulação de respostas inflamatórias. Revisões específicas sobre magnésio e pele mostram que esse íon contribui para a recuperação da função de barreira, reduz estresse oxidativo e pode modular a resposta de queratinócitos e fibroblastos a agressões físicas e químicas (OHTA *et al.*, 2019; MUNTEANU; FLORESCU; DORNEANU, 2006).

A presença adequada de  $Mg^{2+}$  está associada à organização mais estável do citoesqueleto, ao equilíbrio entre proliferação e diferenciação e à redução de processos inflamatórios crônicos que fragilizam estruturas queratínicas.

Do ponto de vista molecular, tanto  $Zn^{2+}$  quanto  $Mg^{2+}$  interagem com proteínas por meio de coordenação com resíduos carregados ou polares (histidina, ácido aspártico, ácido glutâmico, entre outros), estabilizando conformações específicas ou participando do sítio catalítico de enzimas.

Em filamentos intermediários de queratina, esses íons podem influenciar, direta ou indiretamente, a organização dos domínios helicoidais, a dinâmica de montagem/desmontagem e a resistência a deformações mecânicas. Resultados de cristalografia e modelagem estrutural sugerem que regiões específicas do domínio 1B e interfaces entre tetrâmeros apresentam cavidades e superfícies carregadas compatíveis com coordenação de cátions divalentes, o que abre espaço para hipóteses mecanísticas em que a presença local de  $Zn^{2+}$  e/ou  $Mg^{2+}$  contribua para a estabilidade supramolecular dos filamentos (BUNICK *et al.*, 2018; ELDIRANY *et al.*, 2019).

Além das interações diretas entre  $Zn^{2+}/Mg^{2+}$  e a matriz queratínica, evidências experimentais recentes mostram que a própria organização supramolecular dos filamentos de queratina nos queratinócitos é altamente sensível à presença de íons divalentes. Estudos clássicos sobre a montagem de filamentos (BUNICK *et al.*, 2018;

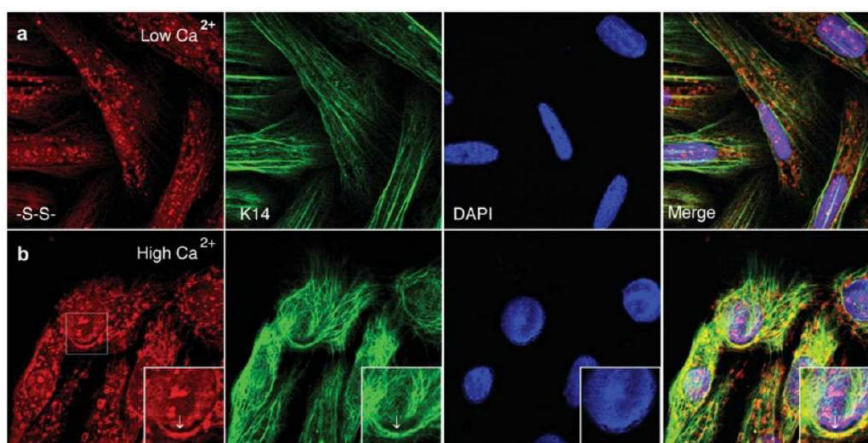
ELDIRANY *et al.*, 2019) já indicavam que regiões carregadas nos domínios 1B e 2B possuem cavidades eletrostáticas compatíveis com coordenação de cátions, sugerindo um papel modulador desses íons na estabilidade do coiled-coil.

No entanto, resultados funcionais ainda mais contundentes derivam do trabalho de Lee *et al.* (2012), no qual queratinócitos murinos cultivados sob diferentes concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$  demonstraram alterações dramáticas na arquitetura dos filamentos, tanto no formato nuclear quanto no padrão de feixes citoplasmáticos. Sob baixo  $\text{Ca}^{2+}$ , os filamentos se organizam em feixes paralelos mais rígidos; sob alto  $\text{Ca}^{2+}$ , tornam-se mais entrecruzados, flexíveis e reorganizados ao redor do núcleo, indicando que íons divalentes modulam diretamente a capacidade dos filamentos de redistribuir tensões e ajustar sua arquitetura espacial (Figura 7).

Esse achado é particularmente relevante para aplicações ungueais, pois sugere que a entrega tópica de íons bioativos —  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ou seus sais correspondentes, como sulfatos — pode influenciar não apenas o estado físico-químico da queratina morta da placa, mas também o comportamento dos queratinócitos vivos do leito ungueal, favorecendo reorganização estrutural, reforço citoesquelético e recuperação de microarquiteturas fragilizadas.

Assim, essa evidência experimental sustenta o racional de que um compósito fotopolimerizável capaz de liberar cátions divalentes em microambientes lesionados pode promover reestruturação multiescalar — da interface polímero-placa até o nível celular — indo muito além da função meramente estética dos géis tradicionais.

**Figura 7.** Organização dos filamentos de queratina em queratinócitos sob baixa e alta concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ .



Nota: Imunofluorescência de queratinócitos murinos cultivados por 24 horas em meio com

baixa concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  (painel *a*) ou alta concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  (painel *b*). A marcação em vermelho evidencia ligações dissulfeto ( $-\text{S}-\text{S}-$ ), a marcação em verde (K14) revela os filamentos de queratina, o sinal em azul (DAPI) identifica os núcleos celulares, e o painel *merge* mostra a sobreposição dos marcadores. Em baixo  $\text{Ca}^{2+}$ , os filamentos dispõem-se em feixes longos e paralelos, enquanto em alto  $\text{Ca}^{2+}$  exibem padrão entrecruzado e reorganização ao redor do núcleo, indicando que íons divalentes modulam diretamente a arquitetura e dinâmica dos filamentos intermediários.

**Fonte:** Adaptado de LEE, C.-H. *et al.* (2012). Suplemento, Fig. S4.

Esse raciocínio torna-se particularmente relevante quando se considera a lâmina ungueal como alvo de intervenções terapêuticas ou cosmético-funcionais. Diferentemente de formulações meramente oclusivas ou de polímeros inertes, um compósito que incorpore sais inorgânicos com afinidade potencial pela matriz queratínica pode, em princípio, atuar como veículo de entrega dirigida de íons bioativos à superfície e às camadas mais externas da placa.

A liberação gradual de  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  em microambientes de microfissuras e regiões fragilizadas tende a favorecer a reorganização local de filamentos, a modulação de queratinócitos residentes no leito e a restauração parcial de propriedades mecânicas e de barreira – sobretudo quando tais íons são associados a um polímero fotopolimerizável que mantém contato íntimo e prolongado com a lâmina.

Considerando que a lâmina ungueal é um tecido queratínico terminal, sem metabolismo próprio, mas continuamente renovado a partir da matriz, qualquer intervenção que busque reestruturação efetiva precisa dialogar com essa arquitetura bioquímica: filamentos intermediários de queratina dura altamente entrecruzados, organizados em camadas compactadas e imersos em um microambiente cuja composição iônica e proteica é regulada pelos queratinócitos da matriz e do leito.

A escolha de  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  como íons-chave em um compósito fotopolimerizável direcionado à unha não é, portanto, arbitrária, mas fundamentada em seu papel conhecido na biologia de queratinócitos, na reparação de barreira e na estabilidade de matrizes proteicas, além do potencial de interação favorável com a estrutura tridimensional dos filamentos de queratina descrita pela biologia molecular contemporânea.

## 2.3 FUNDAMENTOS DOS COMPÓSITOS FOTOPOLIMERIZÁVEIS

Os compósitos fotopolimerizáveis surgiram, historicamente, no contexto da odontologia restauradora, como alternativa aos materiais à base de amálgama e cimentos de presa química. Nesses sistemas, uma matriz orgânica formada por monômeros e oligômeros dimetacrílicos é associada a uma fase inorgânica particulada (cargas vítreas, sílica, zircônia, entre outras) e a um sistema fotoiniciador sensível à luz azul, geralmente baseado em canforoquinona ou fosfinatos (CALDARELLI *et al.*, 2011).

Sob irradiação adequada, a canforoquinona ou o fotoiniciador fosforado absorve fótons, entra em estado excitado e gera radicais livres capazes de iniciar a polimerização em cadeia dos grupos (meta)acrílicos, formando uma rede tridimensional altamente reticulada, rígida e dimensionalmente estável (PEREIRA; ALMEIDA; SANTOS, 2021).

A arquitetura clássica desses compósitos combina três componentes principais: a matriz orgânica, responsável pela formação da rede polimérica; a fase inorgânica, que responde por grande parte da resistência mecânica, do módulo elástico e da estabilidade dimensional; e o sistema iniciador, que controla cinética de cura, profundidade de polimerização e grau de conversão (REIS *et al.*, 2019; SÁNCHEZ, 2012).

A matriz orgânica desses compósitos é geralmente formada por oligômeros e monômeros acrílicos multifuncionais, como Bis-GMA (bisfenol A glicidil dimetacrilato), UDMA (uretano dimetacrilato) e TEGDMA (triетеногlicol dimetacrilato) ou por moléculas estruturalmente semelhantes. Esses monômeros atuam como os principais precursores da rede polimérica e possuem múltiplos grupos metacrilato capazes de reagir entre si durante o processo de fotopolimerização, formando uma estrutura tridimensional altamente reticulada.

O Bis-GMA confere maior rigidez e estabilidade estrutural ao material, devido à presença de um núcleo aromático relativamente rígido; o UDMA contribui para maior resistência mecânica e flexibilidade moderada da rede polimérica; enquanto o TEGDMA, por apresentar menor viscosidade, atua frequentemente como diluente reativo, facilitando o processamento da formulação e aumentando a mobilidade molecular durante a polimerização.

Além da matriz orgânica, os compósitos incorporam uma fase inorgânica de

reforço, composta por partículas micro ou nanométricas — frequentemente sílica, vidro ou outros minerais — cuja superfície é previamente tratada com agentes silanos. Esse processo de silanização promove a ligação química entre a fase inorgânica e a matriz orgânica, permitindo uma transferência eficiente de tensões entre os componentes do material. A presença dessas partículas melhora significativamente propriedades mecânicas e físico-químicas do compósito, como resistência ao desgaste, dureza superficial e estabilidade dimensional.

O processo de polimerização é iniciado por um sistema fotoiniciador, composto por moléculas capazes de absorver radiação luminosa e gerar espécies reativas que iniciam a reação de polimerização. Esses fotoiniciadores podem atuar por diferentes mecanismos, como os sistemas do tipo Norrish I, que sofrem clivagem direta após absorção de luz, ou tipo Norrish II, que dependem da interação com um co-iniciador, geralmente uma amina terciária, para gerar radicais livres capazes de iniciar a formação da rede polimérica (PEREIRA; ALMEIDA; SANTOS, 2021).

O equilíbrio entre esses componentes — especialmente a fração volumétrica de partículas inorgânicas, a viscosidade da formulação antes da cura e o grau de reticulação obtido após a fotopolimerização — exerce influência direta sobre propriedades fundamentais do material final.

Entre essas propriedades destacam-se a dureza, o módulo de elasticidade, a contração de polimerização e a resistência ao desgaste, características que determinam o desempenho clínico e a durabilidade do compósito após sua aplicação.

Na odontologia, a aplicação desses compósitos sempre esteve vinculada a um substrato inorgânico, altamente mineralizado, com grande conteúdo de hidroxiapatita e resposta mecânica distinta da queratina. A adesão é obtida, em grande parte, por microrretenção: condicionamento ácido do esmalte ou dentina, desmineralização controlada e infiltração de monômeros hidrofílicos em uma matriz colágena exposta, que, após polimerização, formam uma “camada híbrida” mecânica e quimicamente integrada ao dente (REIS *et al.*, 2019).

Essa lógica tecnológica — alto módulo, redes rígidas, adesão baseada em ataque ácido e infiltração de monômeros líquidos em substrato previamente “agredido” — foi, em grande medida, transposta de forma acrítica para o mercado de unhas, inicialmente por meio de sistemas em pó e líquido e, mais tarde, por géis fotopolimerizáveis de inspiração odontológica.

Os compósitos fotopolimerizáveis aplicados à lâmina ungueal representam um

dos segmentos mais dinâmicos e tecnicamente complexos da ciência dos materiais. Sua arquitetura é definida pela interação sinérgica entre uma matriz orgânica capaz de sofrer reticulação fotoinduzida e uma fase inorgânica dispersa, cujas propriedades físico-químicas modulam desempenho mecânico, estabilidade, adesão e, sobretudo, capacidade funcional.

A matriz orgânica tradicionalmente é constituída por oligômeros acrilados ou metacrilados, diluentes reativos e fotoiniciadores que, sob irradiação no espectro UV/LED, iniciam reações radiculares que produzem uma rede tridimensional contínua e rígida (CALDARELLI *et al.*, 2011; SHEN *et al.*, 2022). A qualidade dessa rede depende diretamente da eficiência de conversão dos monômeros, da densidade de reticulação e da uniformidade espacial do processo de cura, que podem ser moduladas tanto pela composição química quanto pela intensidade e profundidade de penetração da luz.

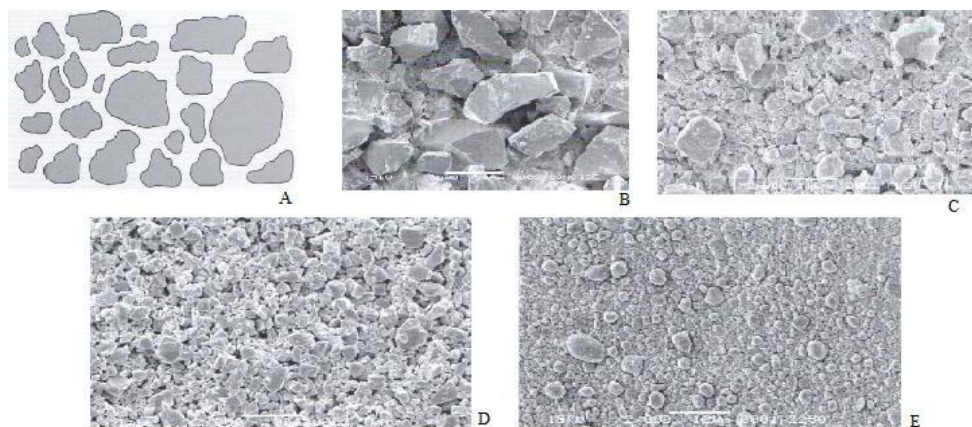
Embora esse princípio tecnológico tenha sido amplamente consolidado na odontologia restauradora, onde a meta é obter materiais altamente rígidos, resistentes e de baixo índice de deformação, sua migração para o setor cosmético ocorreu sem uma reflexão adequada sobre as diferenças fundamentais entre esmalte dental e lâmina ungueal.

A unha é um tecido queratínico flexível e biologicamente organizado, com coeficiente de expansão térmica, módulo elástico e permeabilidade intrinsecamente distintos da estrutura mineralizada do esmalte (WALTERS; FLYNN; MARVEL, 1985; IORIZZO *et al.*, 2004). Quando polímeros originalmente desenvolvidos para restaurações dentárias — rígidos, densos e pouco deformáveis — são aplicados sobre a unha, a incompatibilidade mecânica gera acúmulo de tensões, microfissuras, descolamentos e fragilização progressiva, como demonstrado em estudos clínicos e análises instrumentais de rugosidade, dano superficial e microarquitetura ungueal após procedimentos estéticos (BEATTY *et al.*, 2024; FAN *et al.*, 2022; GORGAS *et al.*, 2014).

A fase inorgânica dos compósitos surge como um recurso estratégico para modificar esse comportamento, introduzindo propriedades que a matriz orgânica, isoladamente, não consegue fornecer. Partículas inorgânicas atuam como reforços estruturais, moduladores de difusão e elementos capazes de interferir diretamente no microambiente químico da interface polímero–queratina (LARRONDO *et al.*, 2019; ZAREANSHAHRAKI; MANNARI, 2021).

A literatura mostra com consistência que o tamanho dessas partículas desempenha papel determinante: materiais micro ou nanométricos apresentam maior área superficial específica, melhor capacidade de dispersão na rede polimérica e maior interação com as cadeias orgânicas ao longo da cura (MONTEIRO *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021). Isso significa que, quanto menor a partícula, maior a probabilidade de formar um sistema híbrido homogêneo, com redução de defeitos internos, distribuição mais uniforme de tensões e incremento na eficiência difusional da fase ativa (Figura 8).

**Figura 8.** Influência do tamanho das partículas inorgânicas na microestrutura de compósitos fotopolimerizáveis.



Nota: (A) Representação esquemática da matriz orgânica (cinza claro) e da matriz inorgânica (cinza escuro). (B) Fotomicrografia de compósito contendo macropartículas inorgânicas. (C) Compósito contendo micropartículas. (D–E) Compósito contendo nanopartículas, evidenciando maior homogeneidade e melhor dispersão da fase inorgânica conforme o tamanho das partículas é reduzido.

**Fonte:** (REIS. *et al.*, 2019) (adaptado)

A interação entre o compósito e o substrato ungueal também depende dessa microarquitetura híbrida. Diferentes mecanismos de adesão têm sido descritos na literatura, incluindo interações iônicas, dipolo–dipolo, forças de Van der Waals e ancoragem mecânica em microdepressões naturais da superfície queratínica. Contudo, ao contrário do esmalte dentário, a unha não deve — e não pode — ser submetida a processos de desmineralização ou condicionamento ácido agressivo, já que isso destruiria ligações intramoleculares essenciais da queratina e comprometeria a integridade estrutural do tecido (BONNEVILLE *et al.*, 2007; PEISER *et al.*, 2012).

Assim, a obtenção de uma adesão estável não deve depender de agressões químicas ao substrato, mas sim da compatibilidade físico-química entre o compósito

e a microtopografia da lâmina. A presença de uma fase inorgânica micronizada, quando adequadamente dispersa, contribui para esse processo ao favorecer um perfil de superfície mais regular, reduzir tensões internas e melhorar o contato íntimo entre o polímero e a queratina.

A evolução da indústria cosmética nas últimas duas décadas reforça a necessidade de tecnologias mais sofisticadas e fundamentadas. O setor cresceu impulsionado por demanda e estética, mas careceu de desenvolvimento baseado em ciência de materiais; muitos géis foram produzidos como adaptações de sistemas odontológicos, sem avaliação biomecânica, toxicológica ou de desempenho funcional específico para a unha (MARTINS; SILVA, 2021; MIRANDA *et al.*, 2020).

Ao mesmo tempo, o mercado passou a reconhecer limitações desses sistemas improvisados, iniciando um movimento de busca por polímeros mais flexíveis, de menor módulo elástico e maior afinidade com tecidos queratínicos (KERAI *et al.*, 2015; HILTON; STONE; TOMLINS, 2018). Nesse novo cenário, compósitos orgânico–inorgânicos surgem como alternativa de vanguarda, permitindo que o material não apenas recubra a unha, mas atue ativamente na sua reestruturação, funcionando como plataforma estável para liberação prolongada de ativos — algo impossível com esmaltes convencionais (WALIA *et al.*, 2012; NOGUEIRAS-NIETO *et al.*, 2012).

Além disso, a presença de sais bioativos como zinco e magnésio amplia significativamente o escopo funcional desses compósitos. Estudos demonstram que  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  participam de processos essenciais da biologia de queratinócitos, incluindo organização do citoesqueleto, estabilização de proteínas estruturais, proliferação celular controlada e reparo de barreira (LANSDOWN, 1996; MUNTEANU; FLORESCU; DORNEANU, 2006; OHTA *et al.*, 2019). Incorporados a uma matriz fotopolimerizável funcional, esses íons tornam-se parte de um sistema híbrido capaz de conferir à lâmina não apenas reforço mecânico, mas condições microambientais mais favoráveis à manutenção e reestruturação da matriz queratínica.

Dessa convergência entre ciência dos polímeros, engenharia de materiais e biologia ungueal nasce um novo paradigma para o cuidado das unhas: compósitos fotopolimerizáveis verdadeiramente funcionais, que conciliam estética, estabilidade, adesão inteligente e bioatividade. São materiais que não dependem de agressões químicas para se fixarem, não reproduzem limitações dos polímeros odontológicos e, ao mesmo tempo, abrem caminho para estratégias terapêuticas sustentadas baseadas em liberação iônica e reforço estrutural real.

Nesse contexto, o desenvolvimento de compósitos híbridos orgânico–inorgânicos compatíveis com a queratina representa não apenas uma evolução tecnológica, mas uma mudança de paradigma necessária para alinhar a prática estética contemporânea às evidências da ciência de materiais e da biologia molecular da lâmina ungueal.

## 2.4 SEGURANÇA E TOXICOLOGIA EM PRODUTOS PARA UNHAS

A segurança de produtos para unhas deve ser entendida dentro do contexto mais amplo da regulação de cosméticos e da toxicologia de contato. No Brasil, a legislação classifica cosméticos em produtos de grau 1 e grau 2, com exigências diferenciadas quanto à comprovação de segurança e eficácia. Para ambos os graus, porém, a lógica predominante continua sendo a avaliação documental baseada em dados de ingredientes e em guias de segurança, sem a obrigatoriedade de estudos clínicos faseados ou de um dossiê toxicológico tão robusto quanto o exigido para medicamentos e dispositivos médicos (BRASIL, 2008; BRASIL, 2012;).

Em prática, isso significa que géis, esmaltes híbridos e sistemas fotopolimerizáveis destinados às unhas podem ser notificados à vigilância sanitária com base em fichas técnicas, especificações físico-químicas e histórico de uso dos componentes, sem que a formulação final tenha sido necessariamente testada de forma sistemática em modelo não clínico e em estudo clínico estruturado para a lâmina ungueal.

Esse cenário regulatório tornou-se ainda mais desafiador após a adoção de normas que restringem o uso de animais vertebrados em testes de cosméticos. No Brasil, a Resolução Normativa nº 58 do CONCEA (2023) proibiu o uso de vertebrados para pesquisa, desenvolvimento e controle de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes quando já existirem dados suficientes de segurança e eficácia dos ingredientes, reforçando o princípio dos 3Rs e a necessidade de métodos alternativos validados.

Em paralelo, diretrizes internacionais, como as Notas de Orientação do Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), vêm reiterando que a avaliação de segurança deve migrar progressivamente para abordagens integradas baseadas em dados *in vitro*, *in silico* e modelos alternativos, reduzindo a dependência de ensaios

em mamíferos (ADLER *et al.*, 2011; SCCS, 2021). Embora esse avanço seja eticamente desejável, na prática ele tende a acelerar o ciclo de desenvolvimento industrial: se, por um lado, diminui barreiras associadas aos testes em animais, por outro, não garante que cada nova combinação de polímeros, fotoiniciadores e aditivos para unhas passe por um programa completo de ensaios alternativos e investigação clínica específica.

As consequências dessa combinação de alta rotatividade de produtos, regulação predominantemente documental e uso intensivo de (met)acrilatos e fotoiniciadores sensibilizantes são visíveis na literatura clínica.

Diversos estudos relataram aumento expressivo de dermatite de contato alérgica associada a acrilatos utilizados em produtos para unhas, tanto em consumidoras quanto em profissionais expostos de forma crônica, com quadros que variam desde eczema periungueal e onicólise dolorosa até manifestações sistêmicas de dermatite de contato (PEISER *et al.*, 2012; MAZZOLA *et al.*, 2020; ZIRWAS, 2019; AQUINO; ROSNER, 2019; HAMANN *et al.*, 2017).

Revisões específicas sobre (met)acrilatos reforçam esse quadro, destacando que a sensibilização decorrente de cosméticos para unhas pode comprometer subsequentemente o uso de materiais médicos que compartilham os mesmos monômeros, como cimentos ósseos, adesivos e dispositivos implantáveis (YIN *et al.*, 2024). Na prática clínica dermatológica, isso se traduz em um problema de saúde pública que ultrapassa o ambiente estético, criando um contingente crescente de pacientes sensibilizados a moléculas críticas para a engenharia de biomateriais.

Um aspecto importante, frequentemente pouco discriminado nesses relatos, é a contribuição relativa da formulação polimerizada em comparação a monômeros residuais, fotoiniciadores reativos, primers líquidos e protocolos de preparo agressivo. Trabalhos sobre irritação e alergia de contato mostram que a irritação prévia da pele e anexos funciona como “porta de entrada” para a sensibilização, intensificando a resposta alérgica subsequente (BONNEVILLE *et al.*, 2007; KIMBER *et al.*, 2011; PEISER *et al.*, 2012).

No contexto das unhas, isso é particularmente relevante: primers ácidos inspirados em sistemas odontológicos, lixamento excessivo da placa, uso de líquidos de escultura altamente reativos em sistemas pó-líquido e fotocura inadequada geram um cenário em que o tecido periungueal e a borda livre são expostos repetidamente a monômeros não polimerizados e a substâncias de alto potencial irritante.

A literatura sobre onicopatias associadas a esmaltes em gel e alongamentos revela que as manifestações mais graves se concentram justamente em casos onde há contato direto da pele com monômeros líquidos e fotopolimerização deficiente, mais do que com o polímero curado em si (MAZZOLA *et al.*, 2020; OLIVEIRA; SANTOS, 2021; SILVA S. L. *et al.*, 2020).

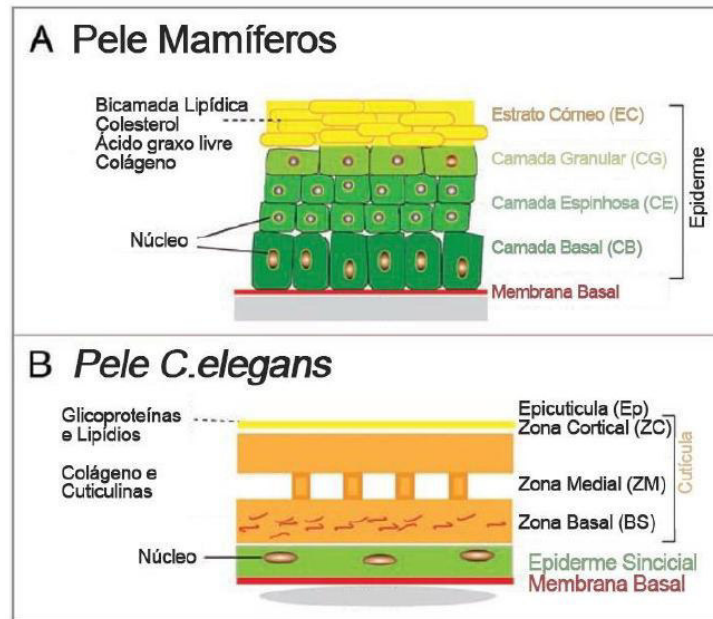
A revisão regulatória recente envolvendo o fotoiniciador óxido de difenil (2,4,6-trimetilbenzol) fosfina (TPO) ilustra de forma contundente como ingredientes amplamente utilizados em géis fotopolimerizáveis podem ser reclassificados e até proibidos quando novas evidências toxicológicas se acumulam. Com base em pareceres do Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS/1630/21; SCCS/1635/21), que identificaram risco significativo de sensibilização cutânea associado ao TPO, a ANVISA propôs sua inclusão — juntamente com a N,N-dimetil-p-toluidina — no Anexo II da RDC nº 529/2021, que lista substâncias proibidas em produtos cosméticos no Brasil (ANVISA, 2025).

Essa atualização evidencia que a segurança de sistemas fotopolimerizáveis depende não apenas da etapa de polimerização, mas também da natureza química dos fotoiniciadores e de seus subprodutos reativos. O caso do TPO reforça a pertinência da abordagem centrada na construção de sistemas fotopolimerizáveis mais seguros e cientificamente validados para aplicação ungueal.

Nesse contexto, torna-se crucial dispor de modelos não clínicos capazes de capturar, com boa sensibilidade, efeitos tóxicos subagudos e crônicos de formulações fotopolimerizáveis sobre o tegumento, uma vez que a pele/epiderme é o primeiro alvo de contato de ingredientes cosméticos.

O nematoide *Caenorhabditis elegans* tem emergido como uma ferramenta particularmente útil nesse cenário. Trata-se de um organismo multicelular, transparente, de ciclo de vida curto e genética bem caracterizada, cujo tegumento é organizado como um epitélio de barreira – uma epiderme sincicial apoiada em membrana basal e recoberta por uma cutícula colagênica multilamelar, com camada lipídica externa – funcionalmente análogo à epiderme queratinizada de mamíferos (Figura 9) (CHISHOLM; XU, 2012; WANG; JIANG; ZHAO, 2024; BRAGGION, 2022).

**Figura 9.** Comparação esquemática entre a epiderme de mamíferos e o complexo epiderme–cutícula de *Caenorhabditis elegans*.



Nota: (A) Pele de mamíferos, composta por epiderme estratificada (camadas basal, espinhosa, granulosa e estrato córneo rico em lipídios) apoiada sobre a membrana basal e derme subjacente. (B) Tegumento de *C. elegans*, constituído por epiderme sincicial e cutícula colagênica multilamelar, recoberta por epicutícula lipídica. Em ambos os casos, o epitélio exerce função de barreira físico-química frente ao ambiente, justificando o uso de *C. elegans* como modelo alternativo para estudos de pele e de segurança em cosméticos. **Fonte:** adaptado de Braggion (2022).

Estudos empregando *C. elegans* para análise de poluentes ambientais, metais pesados e ingredientes cosméticos demonstraram que o modelo é capaz de detectar alterações de sobrevivência, crescimento, comportamento locomotor, reprodução e integridade tegumentar em resposta a exposições subcrônicas (MONTEIRO *et al.*, 2014; XIONG; PEARS; WOOLLARD, 2017; RICHAUD *et al.*, 2024). Além da homologia estrutural, o verme compartilha com a pele de mamíferos respostas integradas a agressões ambientais, nas quais a epiderme-cutícula coordena vias de estresse osmótico, detoxificação e imunidade inata, ativando módulos conservados como p38 MAPK, ELT-3/GATA, SKN-1/Nrf e peptídeos antimicrobianos em situações de dano mecânico, infecção ou hiperosmolaridade (CHISHOLM, 2015; DODD *et al.*, 2018; WANG; JIANG; ZHAO, 2024).

Especificamente no campo de cosméticos, Braggion (2022) mostrou que *C. elegans* responde de forma sensível a ingredientes irritantes e sensibilizantes, inclusive com modulação de genes associados à injúria cutânea, reforçando sua pertinência como modelo alternativo de pele/cútis para avaliação pré-clínica de

segurança. De forma complementar, investigações recentes utilizaram o verme para avaliar formulações aquosas e sistemas contendo polímeros, evidenciando sua aplicabilidade na triagem de segurança não clínica em condições de exposição realistas (DE LA PARRA-GUERRA; STÜRZENBAUM; OLIVERO-VERBEL, 2020; SOUSA *et al.*, 2024).

A adoção de *C. elegans* como parte de uma estratégia de avaliação de segurança para um compósito ungueal fotopolimerizável oferece várias vantagens metodológicas. Por um lado, possibilita testar a formulação final, e não apenas ingredientes isolados, considerando efeitos combinados de monômeros, fotoiniciadores, subprodutos de cura e eventuais lixiviados em meio aquoso.

Por outro, permite explorar diferentes pontos – mortalidade, reprodução, parâmetros de movimento, dano cuticular e indicadores de estresse oxidativo – que se aproximam de aspectos críticos da segurança dérmica e ungueal em humanos, dentro de uma abordagem compatível com as restrições regulatórias atuais ao uso de vertebrados (ADLER *et al.*, 2011; CONCEA, 2023; HUNT, 2017; SANT'ANNA; VOMMARO; DE SOUZA, 2013; SOUSA *et al.*, 2024). Quando integrado a dados físico-químicos e a informações de biologia da lâmina, esse tipo de ensaio contribui para um quadro de segurança mais robusto do que aquele obtido apenas por extrapolação de fichas técnicas de ingredientes.

Apesar disso, nenhum modelo alternativo substitui a necessidade de avaliação clínica em humanos. As diretrizes éticas internacionais e nacionais para pesquisa envolvendo seres humanos, como a Declaração de Helsinque, a Resolução CNS 466/2012 e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pesquisa Clínica, estabelecem que a transição de um produto experimental para uso em humanos deve ser feita de forma faseada, iniciando por estudos de Fase I focados em segurança e tolerabilidade, usualmente em populações pequenas e bem monitoradas (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013; BRAZIL, 2013; SBPPC, 2023).

No caso de biomateriais para unhas, isso significa documentar, em condições reais de uso, a ocorrência de dor, queimação, eritema periungueal, alterações da placa, sinais de irritação ou sensibilização, bem como parâmetros objetivos relacionados à integridade da lâmina. Estudos de Fase II, por sua vez, ampliam esse escopo, buscando evidências preliminares de eficácia na condição-alvo – por exemplo, melhora de fragilidade, redução de microfissuras, reestruturação da superfície ou suporte adjunto no tratamento de onicopatias – sempre mantendo o

monitoramento de eventos adversos.

A experiência recente com produtos para unhas demonstra que a ausência dessa lógica faseada favorece tanto eventos adversos subestimados quanto promessas terapêuticas não sustentadas por evidência. Produtos comercializados apenas como cosméticos “fortalecedores” ou “reparadores” frequentemente não apresentam dados clínicos sistematizados, e a avaliação de risco/benefício acaba sendo feita de forma empírica, pela observação anedótica de profissionais e usuárias.

Em contraste, quando um compósito fotopolimerizável ungueal é desenvolvido com base em um programa estruturado – caracterização físico-química, toxicologia alternativa com *C. elegans* e estudos clínicos de Fase I e Fase II – cria-se um percurso mais próximo daquele adotado para biomateriais médicos, com maior transparência sobre limites de segurança, perfil de tolerabilidade e potencial de benefício real para a lâmina.

Dentro desse panorama, a segurança de produtos fotopolimerizáveis para unhas deixa de ser um apêndice marginal da cosmética e passa a ocupar uma posição central na interface entre regulação, toxicologia e prática clínica. A combinação entre um setor de alta velocidade, um arcabouço regulatório ainda pouco específico para sistemas fotopolimerizáveis ungueais e uma carga crescente de evidências sobre alergias e danos estruturais impõe a necessidade de estratégias de avaliação mais rigorosas, que unam métodos alternativos bem desenhados e estudos clínicos controlados.

É nesse espaço que propostas baseadas em compósitos funcionalmente desenhados para a unha, acompanhadas de um programa sólido de segurança e toxicologia, podem contribuir para reorganizar o padrão de desenvolvimento de produtos no mercado de unhas, aproximando-o das exigências científicas já consolidadas em outras áreas de biomateriais.

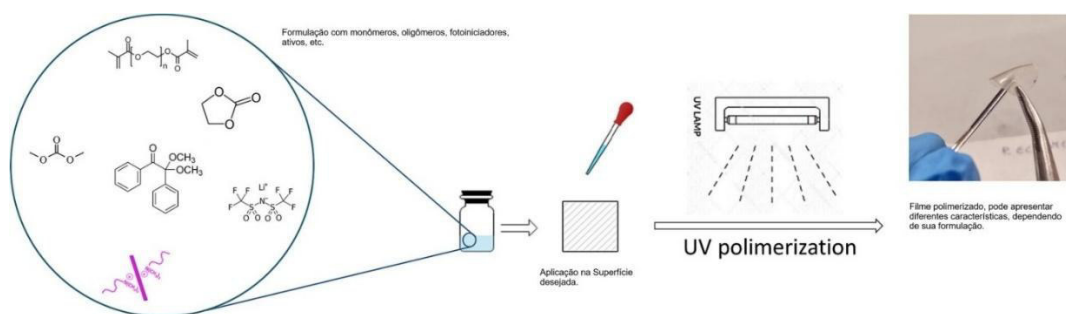
## 2.5 COMPÓSITOS FUNCIONAIS PARA UNHAS: TECNOLOGIA E APLICAÇÕES CLÍNICAS

Os géis fotopolimerizáveis para unhas consolidaram-se, inicialmente, como materiais cosméticos de alto desempenho, capazes de formar filmes contínuos, aderentes e duráveis sobre a lâmina ungueal (Figura 10). Do ponto de vista

tecnológico, esses sistemas combinam uma matriz orgânica reticulável por luz UV/LED com fotoiniciadores e aditivos que, após a cura, originam redes tridimensionais com elevada coesão, resistência à abrasão e baixa solubilidade em água (ZAREANSHAHRAKI; MANNARI, 2021; FREEBURNE; PESTER, 2024; LUFRANO *et al.*, 2023).

Essa arquitetura confere a propriedade-chave que interessa à área terapêutica: a capacidade de permanecer aderida à unha por dias ou semanas, mesmo sob desafios mecânicos e exposição repetida à umidade, algo que as formas tópicas convencionais (vernizes hidroalcoólicos, soluções simples, cremes) raramente conseguem alcançar (KERAI *et al.*, 2015; MURDAN, 2016; NOGUEIRAS-NIETO *et al.*, 2012).

**Figura 10.** Esquema geral de formulação, aplicação e fotopolimerização de compósitos funcionais para unhas sob luz UV/LED.



Nota: A formulação líquida é composta por monômeros e oligômeros reativos, fotoiniciadores e ativos funcionais, acondicionados em um frasco. Após a aplicação sobre a superfície de interesse – no contexto deste trabalho, a lâmina ungueal – a exposição à luz UV/LED desencadeia a reação de fotopolimerização, resultando na formação de um filme sólido, contínuo e aderente. As propriedades mecânicas, ópticas e funcionais desse filme, bem como seu desempenho clínico, dependem diretamente da composição da matriz e dos ativos incorporados.

**Fonte:** Adaptado de LUFRANO *et al.* (2023).

À medida que se acumulam evidências sobre a limitação das formulações tradicionais para tratar doenças ungueais – em especial a dificuldade de manter concentrações eficazes de fármacos na lâmina e no leito por tempo suficiente – os géis fotopolimerizáveis passaram a ser explorados como plataformas de liberação modificada.

Estudos experimentais demonstram que redes acrílicas ou uretano-acriladas, uma vez curadas, são capazes de reter antifúngicos (como amorolfina, terbinafina, efinaconazol e ciclopirox) e liberá-los de forma gradual por difusão através da matriz polimérica, mantendo níveis acima da concentração inibitória mínima por períodos de até duas a três semanas (KERAI *et al.*, 2015; AGGARWAL *et al.*, 2020; LU; LI; ZHOU, 2020). A densidade de reticulação, o tipo de monômero e a presença de solventes como etanol ou N-metil-2-pirrolidona modulam tanto a taxa de liberação quanto a capacidade de o filme se manter íntegro na superfície ungueal (NOGUEIRAS-NIETO *et al.*, 2012; ZAREANSHAHRAKI; MANNARI, 2021; RIZI *et al.*, 2022).

A onicomicose é o campo em que esse conceito já se encontra mais amadurecido. A combinação entre alta prevalência, recidiva frequente e baixa adesão a esquemas tópicos diários torna particularmente desejável um veículo que una longa permanência, proteção mecânica e liberação sustentada de antifúngicos (MURDAN, 2016; AGGARWAL *et al.*, 2020; SINGH; BAKHSHI; MEYER, 2020).

Ensaio *in vitro* de penetração e modelos *ex vivo* de lâmina ungueal mostram que filmes fotopolimerizáveis podem prolongar o tempo de residência do fármaco, reduzir a necessidade de reaplicações e, em alguns casos, superar o desempenho de esmaltes medicinais tradicionais, que sofrem maior perda por descamação e evaporação (KERAI *et al.*, 2015; NOGUEIRAS-NIETO *et al.*, 2012; RIZI *et al.*, 2022). Do ponto de vista clínico, essa abordagem alinha-se à necessidade de terapias tópicas de longa duração em um tecido de crescimento lento, como a unha.

No entanto, o potencial dos géis fotopolimerizáveis como biomateriais funcionais ultrapassa o manejo da onicomicose. A mesma plataforma capaz de sustentar antifúngicos pode ser racionalmente adaptada para outras condições ungueais em que a combinação de proteção mecânica, modulação de barreira e entrega localizada de ativos seja desejável.

Na síndrome da unha fragilizada e em quadros de dano crônico por traumas ou procedimentos estéticos, por exemplo, um filme flexível e bem aderido pode atuar simultaneamente como “órtese química” – redistribuindo tensões, reduzindo microfissuras e protegendo a lâmina de novas agressões – e como veículo para moléculas ou íons com potencial reparador da matriz queratínica (RIZI *et al.*, 2022; MURDAN, 2016).

De forma semelhante, em situações como síndrome da unha verde e outras infecções bacterianas localizadas, a capacidade de manter concentrações elevadas

de antimicrobianos na interface lâmina–leito por longos períodos, sem necessidade de curativos oclusivos, torna os géis fotopolimerizáveis um candidato natural a plataforma terapêutica de escolha (YIN *et al.*, 2024; ZAREANSHAHRAKI; MANNARI, 2021).

Em doenças inflamatórias como a psoríase ungueal, discute-se a viabilidade de incorporar imunomoduladores ou agentes anti-inflamatórios em matrizes UV-curáveis, com o objetivo de entregar o ativo diretamente ao aparelho ungueal, minimizando a exposição sistêmica e potencializando o efeito local, embora essa aplicação ainda esteja em estágios iniciais de investigação (MURDAN, 2016; AGGARWAL *et al.*, 2020).

Outro aspecto relevante do estado da arte é a convergência entre funcionalidade terapêutica e sustentabilidade. Trabalhos recentes em química verde de polímeros mostram que é possível formular géis fotopolimerizáveis com monômeros biorrenováveis, baixo teor de monômero residual e perfis toxicológicos mais favoráveis, sem perda de desempenho mecânico ou de estabilidade (ZAREANSHAHRAKI; MANNARI, 2021; FREEBURNE; PESTER, 2024).

Essa tendência ganha relevância quando aplicada a produtos destinados à interface com anexos cutâneos, nos quais a segurança de uso crônico e o risco de sensibilização ganham peso crescente na avaliação regulatória e na aceitação clínica (YIN *et al.*, 2024). Abre-se, assim, espaço para um novo grupo de géis “cosméticos funcionais”, desenhados desde a origem com critérios de biocompatibilidade, desempenho farmacotécnico e impacto ambiental.

Quando se considera a unha como substrato-alvo, esses avanços tecnológicos convergem com o conhecimento contemporâneo sobre a biologia da lâmina e o papel de íons como  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  na organização de queratinócitos e na integridade da barreira (LANSDOWN, 1996; MUNTEANU; FLORESCU; DORNEANU, 2006; OHTA *et al.*, 2019).

Em vez de utilizar o gel apenas como “verniz” estético ou como suporte passivo de antifúngicos, a literatura recentíssima aponta para compósitos orgânico–inorgânicos nos quais a matriz fotopolimerizável funciona como arcabouço estrutural e, ao mesmo tempo, como reservatório de espécies bioativas com afinidade pela queratina (LARRONDO *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, torna-se logicamente consistente pensar em géis desenvolvidos não apenas para recobrir a lâmina, mas para interagir com ela de forma

inteligente: acomodando a biomecânica própria do tecido, liberando ativos de forma controlada e oferecendo condições microambientais mais favoráveis à recuperação estrutural. Em unhas já lesionadas – por trauma, onicodistrofias inflamatórias ou SURF – a aplicação de um gel formulado apenas com lógica estética, rígido e mecanicamente incompatível, tende a agravar microfissuras, potencializar descolamentos e perpetuar o dano.

Em contrapartida, um compósito fotopolimerizável concebido desde o início como biomaterial ungueal funcional, incorporando íons com papel reconhecido na matriz de queratina e com arquitetura projetada para proteção e reestruturação, representa um movimento claro em direção a cosméticos mais científicos, com vocação terapêutica.

É nesse cenário que os compósitos fotopolimerizáveis funcionais para unhas se consolidam como uma fronteira promissora: mantêm as vantagens estéticas e práticas dos géis já utilizados em salões e clínicas, mas passam a ser desenhados com base em evidências de ciência de materiais, farmacotécnica e biologia ungueal, abrindo caminho para formulações que não apenas embelezam, mas efetivamente contribuem para a recuperação e manutenção da saúde da lâmina.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Desenvolver e validar, por meio de caracterização físico-química, avaliação toxicológica alternativa e estudo clínico faseado, um compósito fotopolimerizável funcionalizado com sais de zinco e magnésio, projetado especificamente para interação com a lâmina ungueal e capaz de favorecer sua integridade estrutural, reduzir microfissuras e promover reestruturação da placa em condições reais de uso.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Formular e selecionar a matriz fotopolimerizável orgânica, avaliando sua compatibilidade morfológica inicial com a lâmina ungueal por meio de análises

de superfície, incluindo caracterização topográfica e microestrutural por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), de modo a selecionar a matriz mais adequada para o desenvolvimento do compósito.

- Caracterizar a matriz orgânica fotopolimerizável selecionadas utilizando técnicas físico-químicas como Espectrofotometria UV-Vis, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA/DTG), visando determinar propriedades térmicas, ópticas, estabilidade e comportamento da rede após fotopolimerização.
- Investigar a segurança não clínica da formulação fotopolimerizável desenvolvida, utilizando ensaios de toxicologia alternativa com *Caenorhabditis elegans* para avaliar parâmetros como eclosão de ovos e motilidade.
- Realizar o preparo, secagem controlada, micronização e padronização granulométrica dos sais inorgânicos de zinco e magnésio, empregando processos físico-químicos adequados para obtenção de partículas finas aptas à dispersão homogênea em sistema fotopolimerizável.
- Incorporar os sais micronizados à matriz fotopolimerizável, em diferentes concentrações definidas experimentalmente, avaliando a influência dessa incorporação sobre a estabilidade, homogenização, comportamento reológico, fotocura e propriedades físico-químicas das formulações resultantes.
- Reavaliar as propriedades físico-químicas das formulações após a incorporação dos sais de zinco e magnésio, utilizando DSC, TGA/DTG e espectrofotometria UV-Vis para identificar possíveis modificações térmicas, ópticas e estruturais decorrentes da presença da fase inorgânica, bem como determinar se tais alterações contribuem ou não para o desempenho funcional do compósito fotopolimerizável.
- Avaliar microbiologicamente a capacidade de difusão de ativos por meio de ensaios de difusão em poço, utilizando um compósito funcional de referência

contendo ativo antifúngico como controle positivo, a fim de comparar o perfil de difusão entre formulações com e sem finalidade antimicrobiana.

- Conduzir estudo clínico Fase I e Fase II não invasivo, aplicando as formulações fotopolimerizáveis desenvolvidas em unhas humanas para analisar sua interação com a lâmina em condições reais de uso, registrando parâmetros estruturais, topográficos e funcionais ao longo do tempo.
- Integrar os dados físico-químicos, toxicológicos e clínicos obtidos, permitindo compreender como as diferentes combinações entre matriz orgânica e sais inorgânicos influenciam a interação polímero–queratina e o desempenho estrutural da lâmina ungueal.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 FASE NÃO CLÍNICA**

#### **4.1.1 Preparo das formulações fotocuráveis**

Quatro formulações fotopolimerizáveis experimentais (F1–F4) foram desenvolvidas a partir de sistemas monoméricos acrilatos e metacrilatos amplamente empregados em compósitos poliméricos fotocuráveis utilizados em aplicações biomédicas e cosméticas. Os monômeros, oligômeros e fotoiniciadores utilizados neste estudo foram gentilmente fornecidos pela empresa IGM Resins Brasil (antiga Quiminutri Ltda., São Paulo, Brasil), sendo selecionados com base em matérias-primas comercialmente disponíveis e frequentemente empregadas em formulações industriais de resinas fotopolimerizáveis.

Essa escolha teve como objetivo reproduzir um sistema representativo das matrizes poliméricas utilizadas em compósitos comerciais, permitindo posteriormente avaliar e modular suas propriedades físico-químicas e mecânicas para aplicação sobre a lâmina ungueal.

Para a constituição da matriz orgânica foi utilizado como oligômero base o uretano dimetacrilato (UDMA), associado a monômeros funcionais e diluentes

reativos, como o 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) e o trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA), capazes de reduzir a viscosidade inicial da formulação e influenciar a densidade de reticulação da rede polimérica formada após a fotopolimerização. Em algumas formulações foi incluído ainda o trimetilolpropano trimetacrilato (TMPTMA), um monômero trifuncional utilizado para aumentar o grau de reticulação e melhorar propriedades mecânicas do material polimerizado.

O sistema fotoiniciador foi composto por moléculas do tipo fosfinóxido e  $\alpha$ -hidroxicetona, especificamente TPO-L (ethyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phenylphosphinate) e Omnirad® 184 (1-hydroxycyclohexyl phenyl ketone), selecionadas por sua elevada eficiência de ativação sob radiação emitida por dispositivos LED utilizados em procedimentos clínicos. Além disso, foi incorporado um modificador reológico metacrílico multifuncional em algumas formulações, com a finalidade de ajustar a viscosidade do sistema e melhorar o comportamento de aplicação do material.

As diferentes proporções entre os componentes foram definidas com o objetivo de avaliar o efeito da composição da matriz polimérica sobre parâmetros relevantes como adesão à lâmina ungueal, integridade do filme formado e estabilidade estrutural do compósito. A composição qualitativa e quantitativa das formulações experimentais está apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Composição das formulações fotopolimerizáveis F1 a F4 (em gramas)

| Componente         | Função                | F1     | F2      | F3      | F4     |
|--------------------|-----------------------|--------|---------|---------|--------|
| <b>Omnirad 184</b> | Fotoiniciador         | 0,0288 | 0,0264  | 0,0257  | 0,0263 |
| <b>TEGDMA</b>      | Monômero diluente     | 0,5109 | —       | 0,6142  | 0,5215 |
| <b>TPO-L</b>       | Fotoiniciador         | 0,0805 | 0,0728  | 0,7850  | 0,0728 |
| <b>TMPTMA</b>      | Monômero trifuncional | 0,1249 | —       | 0,2274  | —      |
| <b>HEMA</b>        | Monômero funcional    | 0,5411 | 0,7241  | 0,6212  | 0,6516 |
| <b>Mult. Met.</b>  | Modificador reológico | 0,3761 | —       | —       | 0,3925 |
| <b>UDMA</b>        | Oligômero base        | 7,9576 | 12,0896 | 10,4600 | 9,9382 |

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

O preparo das formulações seguiu um procedimento operacional padrão (POP), conforme descrito a seguir:

1. **Pesagem dos fotoiniciadores:** Omnirad 184 e/ou TPO-L foram pesados individualmente em balança analítica (Even®, FA-2104N, São Paulo, Brasil) utilizando potes brancos de fundo falso previamente higienizados.
2. **Incorporação aos monômeros reativos:** Os fotoiniciadores foram adicionados aos monômeros reativos (TEGDMA, TMPTMA e/ou HEMA) sob agitação magnética com aquecimento (LojaNetLab®, Brasil) a 35 °C por 5 minutos, até completa dissolução.
3. **Aquecimento do oligômero base:** O oligômero base (XR-741MS), foi previamente aquecido em banho-maria digital (SolidSteel®, Brasil) a 50 °C, até atingir viscosidade adequada.
4. **Homogeneização manual:** O oligômero XR-741MS aquecido foi gradualmente incorporado à mistura monomérica e homogeneizado manualmente com espátula de aço inoxidável até obtenção de um gel uniforme.
5. **Estabilização das amostras:** As formulações prontas foram imediatamente fechadas com tampa e batoque, protegidas da luz, e deixadas em repouso à temperatura ambiente por pelo menos 48 horas para garantir completa estabilização.

Todas as formulações foram preparadas sem pigmentos ou cargas, a fim de avaliar especificamente a interação físico-química da matriz polimérica com a lâmina ungueal humana. Na etapa subsequente, as quatro formulações foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) para identificação do sistema com maior adesão à superfície ungueal, o qual foi selecionado como formulação base para os experimentos seguintes.

#### **4.1.2 Preparação ex vivo das unhas e análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

Amostras de lâminas ungueais humanas foram obtidas de doadores voluntários de ambos os sexos (>18 anos), coletadas em salões de beleza parceiros. Todas as amostras foram classificadas como resíduos biológicos, conforme a Resolução CNS

nº 510/2016, e estiveram vinculadas à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (CAAE 47645021.8.0000.5188; Parecer nº 6.526.432).

As lâminas ungueais foram lavadas com detergente neutro, enxaguadas com água destilada e secas ao ar em temperatura ambiente, sem qualquer procedimento de polimento, abrasão ou esterilização, a fim de preservar a superfície natural de queratina. Pequenas porções das formulações fotopolimerizáveis (F1–F4) foram então aplicadas sobre a superfície da unha utilizando pincéis de cerdas macias (padrão profissional), simulando condições reais de aplicação em manicure.

A polimerização foi realizada em um dispositivo portátil de cura LED/UV (Q5, 18 W, 365–405 nm, Arte Sedução, Brasil) por 60 segundos. Após a cura, cada unha recoberta com a formulação foi diretamente montada em stubs metálicos para MEV, utilizando fitas adesivas condutoras de carbono.

As amostras foram posteriormente metalizadas com ouro em um metalizador Emitech K550X (Quorum Technologies, Reino Unido) sob vácuo de  $2 \times 10^{-1}$  mbar. A análise morfológica foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura (MEV), Quanta 450 (FEI™, EUA), sendo adquiridas micrografias em diferentes ampliações para avaliar a interface de adesão entre as formulações polimerizadas e a superfície da lâmina ungueal.

#### **4.1.3 Preparo e incorporação de cargas iônicas funcionais**

Os sais inorgânicos sulfato de zinco ( $\text{ZnSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) e sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) foram inicialmente desidratados em estufa de circulação de ar forçada (SOLAB SL-102) a 85 °C por 24 horas, com o objetivo de remover umidade residual e garantir maior controle sobre o estado de hidratação das partículas. Após o resfriamento, os sais desidratados foram micronizados em moinho de bolas vertical de aço inoxidável (SOLAB) por 5 minutos, reduzindo o tamanho das partículas para a faixa micro ou submicrométrica, de modo a melhorar sua dispersão na matriz e seu potencial de difusão ungueal.

A escolha das concentrações dos sais de zinco e magnésio incorporados à matriz fotopolimerizável foi baseada em três critérios principais: observações empíricas prévias na prática profissional, plausibilidade bioquímica de interação com

a queratina ungueal e necessidade de trabalhar com concentrações seguras compatíveis com aplicações tópicas.

Em experiências práticas anteriores ao desenvolvimento deste estudo, formulações cosméticas experimentais contendo sulfato de magnésio haviam sido utilizadas empiricamente em géis aplicados sobre unhas, geralmente em proporções aproximadas de 10 g/L de formulação. Essas observações preliminares sugeriam melhora na resistência e no aspecto estrutural da lâmina ungueal após uso contínuo, levantando a hipótese de que íons metálicos poderiam exercer algum papel na interação com a queratina da unha.

Considerando esses fatores, optou-se por testar concentrações reduzidas e controladas de sulfato de zinco ( $\text{ZnSO}_4$ ) e sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ), variando entre 0,010 e 0,020 mg/mL, tanto individualmente quanto em combinação, incorporadas à formulação base F2. Essa abordagem permitiu avaliar experimentalmente o efeito de baixas concentrações de sais inorgânicos sobre o desempenho do compósito fotopolimerizável, mantendo níveis compatíveis com segurança tópica e evitando interferências indesejáveis no processo de fotopolimerização da matriz.

As quantidades de sais micronizados foram pesadas em balança analítica de alta precisão (EVEN, resolução 0,1 mg) e incorporadas à formulação base F2 (30 mL) de acordo com a Tabela 2.

**Tabla 2.** Composição dos compósitos fotopolimerizáveis experimentais contendo sulfatos de zinco e magnésio em diferentes concentrações.

| Sais                                            | Quantidade (mg) | Concentration (mg/ml)                    |
|-------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
| <b>ZnSO<sub>4</sub> (A5)</b>                    | 0,3 mg          | 0,010 mg/mL                              |
| <b>ZnSO<sub>4</sub> (A6)</b>                    | 0,6 mg          | 0,020 mg/mL                              |
| <b>MgSO<sub>4</sub> (A3)</b>                    | 0,3 mg          | 0,010 mg/mL                              |
| <b>MgSO<sub>4</sub> (A4)</b>                    | 0,6 mg          | 0,020 mg/mL                              |
| <b>ZnSO<sub>4</sub> + MgSO<sub>4</sub> (A2)</b> | 0,3 mg cada     | 0,010 mg/mL cada sal (0,020 mg/mL total) |
| <b>ZnSO<sub>4</sub> + MgSO<sub>4</sub> (A1)</b> | 0,6 mg cada     | 0,020 mg/mL cada sal (0,040 mg/mL total) |

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

A incorporação dos sais à matriz fotopolimerizável foi realizada utilizando um homogeneizador de alta rotação (IKA® T18 digital ULTRA-TURRAX), operando a

5000 rpm por 5 minutos, assegurando dispersão uniforme dos agentes ativos nas formulações.

#### 4.1.4 Caracterização físico-química das formulações: TGA, DSC e UV-Vis

As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização de Filmes Finos (LabFilm), vinculado ao Centro de Energias Alternativas e Renováveis da UFPB, que dispõe de infraestrutura multiusuário para estudos térmicos e ópticos de materiais poliméricos e compósitos.

##### TGA/DTG e DSC (Simultaneous TGA/DTG e DSC)

As análises térmicas foram conduzidas em um sistema SDT 650 (TA Instruments), com termo balança combinada e calorímetro diferencial simultâneo (DSC/TGA). Pequenas amostras secas (5–10 mg) foram aquecidas de 25 °C a 600 °C a uma taxa constante de 10 °C/min, sob fluxo de nitrogênio (50 mL/min). Para cada material investigado — Formulação comercial, Formulação base F2, Formulação com sais Zm/Mg com maior concentração, cada formulação com incorporação de sais (Tabela 2) — foram avaliadas:

- Curvas de perda de massa (TGA), determinando eventuais perdas de umidade, degradação térmica e estabilidade térmica;
- Eventos de transições térmicas (DSC), como transições vítreas ( $T_g$ ), pico de cura residual e entalpia de fusão (quando aplicável), permitindo comparações qualitativas entre formulações.

##### UV-Vis-NIR

As amostras curadas foram investigadas no espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 Plus, equipado com esfera de integração ISR-2600, cobrindo o intervalo espectral de 220 nm a 1400 nm. Espectros foram coletados nos modos de:

- **Absorbância:** para identificar bandas características (por exemplo, transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  ou  $n \rightarrow \pi^*$ ) relevantes à luz UV necessária para manter estabilidade da matriz;

- **Transmitância e refletância total difusa:** para avaliar transparência óptica e comportamento visual da película curada.

As amostras analisadas incluíram: a formulação base (Branco), a formulação comercial de referência e as formulações com sais incorporados (A1–A6). Os resultados espectrais foram representados em gráficos e tabelados para comparação da estabilidade óptica, posicionamento de bandas de absorção e eventual interferência dos ativos na matriz.

#### 4.1.5 Análise dos dados e construção gráfica

Os dados obtidos nos ensaios de UV-Vis-NIR (absorbância, transmitância e refletância), TGA e DSC foram tratados e analisados a partir dos arquivos brutos fornecidos pelos equipamentos. As análises experimentais foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização de Filmes Finos (LabFilm/CEAR-UFPB).

Para as análises de UV-Vis-NIR, os espectros foram exportados diretamente dos equipamentos em arquivos de texto (.txt), contendo colunas de comprimento de onda e intensidade. O tratamento inicial dos dados foi realizado no Microsoft Excel 365®, onde as planilhas foram estruturadas manualmente para organização, verificação de integridade e preparação para construção dos gráficos comparativos.

Os gráficos de absorbância, transmitância e refletância foram gerados utilizando o Microsoft Excel 365® e, adicionalmente, o software OriginPro®, quando disponível, visando otimizar a qualidade gráfica e a padronização visual dos espectros. Essa abordagem permitiu a comparação direta entre as amostras (formulação base sem sais, formulações funcionalizadas A1–A6, e formulação comercial), mantendo a uniformidade na escala dos eixos, cores e legendas.

As análises foram focadas nos intervalos espectrais de interesse, contemplando as regiões de UVB (280–320 nm), UVA (320–400 nm) e visível (400–700 nm), permitindo a avaliação da estabilidade óptica das formulações e o impacto da incorporação dos sais nas propriedades ópticas.

Para os ensaios de TGA e DSC, as curvas foram fornecidas em formato gráfico (.jpeg) pelo laboratório responsável. A interpretação dos eventos térmicos foi realizada a partir da análise das curvas de perda de massa (TGA) e fluxo de calor (DSC), com foco nos principais eventos de degradação e estabilidade térmica das formulações.

As derivadas das curvas TGA (DTG) foram analisadas para identificação dos picos de maior variação de massa, correlacionando os resultados entre a formulação base, as formulações com sais e a formulação comercial.

#### **4.1.6 Ensaios toxicológicos não clínicos com *Caenorhabditis elegans***

A segurança não clínica da formulação-base fotopolimerizável (F2), isenta de ativos incorporados, foi avaliada utilizando o modelo alternativo *Caenorhabditis elegans* (linhagem N2 Bristol), seguindo diretrizes internacionais para métodos alternativos e em conformidade com a Resolução Normativa CONCEA nº 58/2023, que proíbe o uso de animais vertebrados para testes cosméticos no Brasil. Todas as etapas seguiram o protocolo descrito por Sant'Anna *et al.* (2013) e adaptado para formulações cosméticas ungueais, conforme executado no Laboratório de Ensaios Toxicológicos – Labetox/IPeFarM/UFPB.

##### **4.1.6.1 Cepas, condições de cultivo e preparo dos organismos**

As cepas selvagens N2 Bristol foram obtidas do *Caenorhabditis Genetics Center* (CGC) e mantidas em meio NGM (Nematode Growth Medium), preparado com NaCl, peptona, ágar bacteriológico, CaCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, colesterol e estreptomicina, semeadas com *Escherichia coli* OP50 como fonte alimentar, a 20 °C, conforme Brenner (1974).

Para garantir uniformidade experimental, os animais foram sincronizados. Fêmeas hermafroditas adultas grávidas foram submetidas à lise alcalina (hipoclorito de sódio 50% + NaOH 2,5 mM), procedimento que elimina tecidos maternos e preserva apenas os ovos. Após lavagem em solução M9, os ovos foram mantidos em repouso para obtenção de larvas L1 sincronizadas.

##### **4.1.6.2 Preparação das placas experimentais e exposição às formulações**

As formulações avaliadas foram:

- Gel Teste (F2): compósito fotopolimerizável experimental desenvolvido para unhas;
- Gel Comercial: produto industrializado doado pela empresa Karla Beauty Cosméticos Ltda.;
- Controle negativo: placas contendo NGM + OP50, sem formulação.

As placas de Petri contendo NGM foram previamente revestidas com uma fina camada homogênea de cada gel, simulando o contato direto do organismo com o material, conforme adaptação metodológica do Labetox. Em seguida, 40 ovos sincronizados foram adicionados a cada placa experimental.

Após 24 horas de incubação a 20 °C, registrou-se o número de ovos eclodidos, gerando o primeiro parâmetro toxicológico: taxa de eclosão.

A formulação do gel comercial analisado, foi doada pela indústria Karla Beauty Cosméticos LTDA

#### 4.1.6.3 Ensaio de eclosão de ovos

O ensaio avaliou se as formulações interferiam na viabilidade embrionária — parâmetro altamente sensível à presença de agentes tóxicos ambientais, conforme descrito por Kilen (2016) e Monteiro *et al.* (2014).

Procedimentos:

1. Inserção de 40 ovos/placa distribuídos entre os grupos teste, comercial e controle.
2. Incubação por 24 h a 20 °C.
3. Contagem de ovos não eclodidos e larvas L1 viáveis.
4. Cálculo da taxa média de eclosão.

#### 4.1.6.4 Ensaio de motilidade de larvas L4

Após eclosão, as larvas L1 foram mantidas até atingirem o estágio L4 em contato contínuo com as formulações (F2, comercial ou controle). Cada larva foi transferida individualmente para placas NGM sem OP50, eliminando interferências

motoras do meio.

A motilidade foi quantificada por:

- número de curvaturas laterais do corpo em 20 segundos,
- medido sob lupa estereoscópica Motic SMZ-168-TL.

Esse método é amplamente utilizado para detecção de alterações fisiológicas e comportamentais relacionadas à toxicidade, especialmente em estudos de produtos cosméticos e ingredientes ativos (XIONG *et al.*, 2017; Hunt, 2017; Wang *et al.*, 2020).

#### 4.1.6.5 Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) e analisados por Análise de Variância (ANOVA One-way), seguida por pós-teste de T de Student. Os dados foram considerados significantes quando  $p < 0,05$ . O programa estatístico utilizado para a análise dos dados e para a produção dos gráficos será GraphPad Prism, versão 6.0 (GraphPad, EUA).

#### 4.1.7 Avaliação microbiológica das formulações funcionais

As formulações fotopolimerizáveis funcionalizadas foram submetidas à avaliação microbiológica com o objetivo de investigar sua atividade antimicrobiana intrínseca frente a micro-organismos de relevância clínica para doenças ungueais. Essa etapa foi fundamental para determinar se a incorporação de sais bioativos (zinco e magnésio) conferia efeito antifúngico ou antibacteriano adicional ao compósito, ampliando o potencial terapêutico além da estética.

Além disso, essa análise permitiu comparar o desempenho das formulações experimentais com o gel comercial FUNGEL® (controle positivo), contendo 8% de ciclopírox, e avaliar se a matriz polimérica fotopolimerizável — mesmo após a cura por luz UV — mantinha capacidade de liberação de compostos capazes de inibir o crescimento microbiano, validando sua aplicação como veículo funcional.

Os testes foram conduzidos no Laboratório de Micologia Clínica do Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF/UFPB), seguindo metodologias

preconizadas pelo BRCast (2017) e adaptações específicas para géis de alta viscosidade e polímeros curáveis por luz. O estudo foi estruturado em duas etapas principais: (a) seleção, preparo e cultivo dos micro-organismos; e (b) avaliação da atividade antimicrobiana por ensaio de difusão em poço.

#### 4.1.7.1 Micro-organismos e condições de cultivo

As cepas utilizadas nos ensaios de atividade antifúngica e antibacteriana foram provenientes de coleções de referência e isolados clínicos. Foram utilizadas as leveduras *Candida albicans* (ATCC 90028) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), criopreservadas a -20 °C em meio YPD líquido (Extrato de levedura 10 g/L, Dextrose 20 g/L, Peptona 20 g/L) suplementado com glicerol (200 µL).

Para reativação, as leveduras foram subcultivadas em ágar Sabouraud Dextrose, em dois repiques sucessivos, com incubação de 48 horas a 37 °C. Os fungos filamentosos *Nannizzia gypsea*, *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis* (isolados clínicos) foram mantidos em ágar Sabouraud Dextrose e subcultivados 15 dias antes dos ensaios. A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) foi igualmente incluída no painel microbiológico, com manutenção em Ágar Cetrimide.

#### 4.1.7.2 Ensaio de difusão em poço

Os ensaios de difusão em poço foram conduzidos em placas de ágar Mueller-Hinton (150×15 mm), contendo 71 mL de meio por placa, com espessura final de 4,0 ± 0,5 mm, conforme diretrizes do BRCast (2017).

As suspensões inoculares foram preparadas em solução salina estéril (0,9%), ajustadas à turbidez equivalente ao padrão 0,5 de McFarland ( $\sim 1-2 \times 10^8$  UFC/mL). A semeadura foi realizada utilizando swabs estéreis, distribuindo o inóculo por toda a superfície do ágar por técnica de esgotamento em cruz. Orifícios de 6 mm de diâmetro foram perfurados na superfície do ágar, nos quais foram adicionadas 0,1906 g de cada formulação testada: seis formulações funcionalizadas, uma formulação controle negativa (gel sem ativo) e uma formulação controle positiva (gel comercial FUNGEL®, com 8% de ciclopirox).

Após o preenchimento dos poços, as amostras foram fotopolimerizadas diretamente nas placas, utilizando radiação UV-A (365–405 nm) em cabine LED, durante 120 segundos, simulando as condições de uso tópico. As placas foram então incubadas nas seguintes condições:

- Leveduras: 48 horas a  $35 \pm 1$  °C;
- Fungos filamentosos: 7 dias a  $28 \pm 1$  °C;
- *P. aeruginosa*: 16 a 20 horas a  $35 \pm 1$  °C.

Os halos de inibição foram medidos com régua milimetrada.

### **Controles experimentais**

Para validar a eficácia do método, foram realizadas placas controle com as seguintes combinações nos poços:

1. Controle 1 – Apenas o líquido (solução ativa da formulação comercial);
2. Controle 2 – Líquido + gel comercial;
3. Controle 3 – Apenas o gel comercial;
4. Controle 4 – Líquido comercial + gel sem ativo (controle negativo).

Adicionalmente, foi realizada uma placa controle exposta à luz UV por 120 segundos, sem adição de produtos, para assegurar que a inibição do crescimento não foi causada pelo processo de fotopolimerização.

## **4.2 FASE CLÍNICA I**

### **4.2.1 Tipo de estudo e aspectos éticos**

Este estudo clínico de Fase I, aberto e não randomizado, foi delineado para avaliar a segurança local, a tolerabilidade e o desempenho cosmético de compósitos fotopolimerizáveis aplicados sobre unhas humanas. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob o parecer nº 6.526.432. Todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e com as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil .

#### 4.2.2 Participantes

Participaram do estudo 11 voluntários adultos, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, totalizando 110 unhas analisadas. O estudo foi conduzido utilizando desenho experimental intraindividual (within-subject design), no qual cada participante serviu como seu próprio controle, sendo as diferentes formulações posteriormente distribuídas entre as unhas das mãos e dos pés de cada voluntário conforme o protocolo experimental descrito na seção 4.2.3.

Os voluntários interessados foram inicialmente recrutados por meio de divulgação digital, em redes sociais e grupos de mensagens instantâneas, sendo posteriormente direcionados para um grupo de pré-seleção criado especificamente para o estudo. A etapa de triagem presencial foi conduzida por ordem de chegada nas instalações da Diretoria de Pesquisa Clínica (DPC) do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba (IPeFarM/UFPB), local no qual todo o estudo clínico foi desenvolvido.

Durante a triagem, os candidatos foram avaliados quanto à condição clínica das unhas e histórico de saúde, com base em critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram considerados elegíveis indivíduos com unhas saudáveis, sem infecções ungueais ou periungueais ativas, sem lesões visíveis e que não faziam uso contínuo de medicamentos. Foram excluídos gestantes, lactantes e pessoas que apresentavam inflamações, onicomicoses, dermatites ou uso recente ( $\leq$  30 dias) de esmaltes terapêuticos, antifúngicos tópicos ou fármacos sistêmicos que pudessem interferir nos resultados.

Após a confirmação da elegibilidade, cada participante recebeu explicações detalhadas sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo, sendo garantido o tempo necessário para leitura integral e esclarecimento de dúvidas. Somente após a manifestação livre e informada de concordância, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPB (Parecer nº 6.526.432), conforme apresentado no Anexo I, autorizando formalmente sua participação e o início das etapas experimentais.

### 4.2.3 Formulações e protocolo de aplicação

Foram avaliadas seis formulações experimentais contendo sulfato de zinco ( $\text{ZnSO}_4$ ) e sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) em diferentes concentrações (Tabela 2), além da formulação base sem ativos (“Branco”), do produto comercial de referência, e de uma unha mantida sem qualquer aplicação (“unha natural”), utilizada como controle negativo. A nomenclatura das formulações experimentais (A1–A6) corresponde à codificação apresentada na Tabela 2 e foi utilizada posteriormente nas análises comparativas e representação gráfica dos resultados.

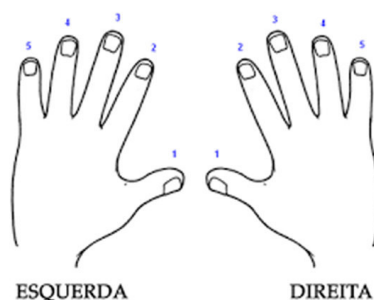
O estudo foi conduzido utilizando desenho experimental intraindividual, no qual cada participante serviu como seu próprio controle. Nesse modelo experimental, diferentes condições de tratamento são aplicadas simultaneamente em diferentes unidades experimentais pertencentes ao mesmo indivíduo, reduzindo a variabilidade biológica associada a diferenças metabólicas, fisiológicas e comportamentais entre participantes. Esse tipo de abordagem é amplamente utilizado em estudos dermatológicos, cosméticos e ungueais, especialmente quando múltiplas formulações precisam ser comparadas sob condições biológicas semelhantes.

Neste estudo, cada voluntário teve nove unhas tratadas com compósitos fotopolimerizáveis distintos e uma unha mantida sem aplicação de produto, utilizada como controle negativo. As formulações foram distribuídas entre as unhas das mãos e dos pés de acordo com um mapa de aplicação previamente padronizado, garantindo que todas as formulações fossem testadas em posições equivalentes entre os participantes. Esse esquema de distribuição experimental está ilustrado na Figura 11, que apresenta a posição correspondente de cada formulação nos dedos das mãos.

A utilização desse modelo experimental permitiu a comparação direta entre as diferentes formulações no mesmo microambiente biológico, minimizando a influência de fatores individuais como hábitos de vida, características fisiológicas da lâmina ungueal e diferenças metabólicas entre participantes.

**Figura 11.** Esquema de distribuição das formulações experimentais nas unhas das mãos dos participantes no desenho experimental intraindividual.

- 1- Branco
- 2- Zn+Mg 0,3
- 3- Referência
- 4- Mg 0,6
- 5- Zn 0,3
- 6- Zn+Mg 0,6
- 7- Zn 0,6
- 8- Mg 0,3
- 9- B. Natural
- 10- Referência



Nota: A numeração apresentada na figura corresponde à identificação das formulações utilizadas no estudo e à posição fixa de aplicação em cada unha dos participantes. Cada voluntário recebeu nove formulações distintas aplicadas nas unhas das mãos, além de uma unha mantida sem aplicação de produto, utilizada como controle negativo (“unha natural”). As formulações foram distribuídas da seguinte forma: (1) Branco – formulação base sem ativos; (2) Zn+Mg 0,3 (A2); (3) Referência comercial (FUNGEL®); (4) Mg 0,6 (A4); (5) Zn 0,3 (A5); (6) Zn+Mg 0,6 (A1); (7) Zn 0,6 (A6); (8) Mg 0,3 (A3); (9) Branco natural – unha sem aplicação de produto; (10) Referência comercial.

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

Antes da aplicação das formulações, as mãos dos participantes foram higienizadas com sabonete líquido neutro, seguidas de antissepsia com álcool etílico a 70%. As cutículas foram cuidadosamente afastadas utilizando espátula profissional apropriada e as lâminas ungueais foram previamente desidratadas com álcool isopropílico, com o objetivo de remover resíduos superficiais e favorecer a adesão do material fotopolimerizável.

Em seguida, uma fina camada de cada compósito foi aplicada diretamente sobre a superfície ungueal limpa e seca, utilizando pincel de cerdas planas. A fotopolimerização foi realizada *in situ* por meio de unidade emissora de luz LED com potência nominal de 48 W e espectro de emissão entre 365 e 405 nm, durante 120 segundos, garantindo a ativação adequada do sistema fotoiniciador e a formação de um filme polimérico contínuo e aderente sobre a lâmina ungueal.

Após a polimerização, a camada superficial de inibição por oxigênio foi removida com álcool isopropílico (99%), e as superfícies tratadas foram inspecionadas visualmente para verificar a uniformidade do filme formado, bem como a ausência de bolhas ou irregularidades estruturais. Posteriormente, realizou-se um polimento manual padronizado utilizando lixas profissionais específicas para acabamento de unhas, reproduzindo as condições típicas de aplicação observadas na prática

profissional.

Por fim, as unhas tratadas foram submetidas à análise instrumental utilizando o equipamento Visioscan® VC 98 (Courage + Khazaka, Alemanha), permitindo a obtenção de imagens bidimensionais da superfície ungueal e a quantificação de parâmetros relacionados à textura, rugosidade e integridade da lâmina ungueal.

#### 4.2.4 Avaliação instrumental

A avaliação instrumental das superfícies ungueais foi realizada por meio do equipamento Visioscan® VC 98 (Courage + Khazaka, Alemanha), adaptado para uso em unhas humanas. O sistema, originalmente desenvolvido para análises de microtextura cutânea, baseia-se na reflexão controlada da luz UV-A, permitindo a captura de imagens bidimensionais em alta resolução e a quantificação de parâmetros topográficos tridimensionais da superfície analisada.

Antes das medições, as amostras foram posicionadas sobre a plataforma do equipamento de forma padronizada, com iluminação constante e sem interferência de brilho superficial. Todas as análises foram realizadas em condições ambientais controladas (temperatura de  $22 \pm 2$  °C e umidade relativa de 45–55 %), assegurando a reprodutibilidade dos resultados.

Os parâmetros obtidos pelo software do equipamento incluíram:

- **SER (Surface Evaluation of Roughness):** índice de rugosidade superficial, representando as irregularidades topográficas;
- **SEsc (Surface Evaluation of Scaliness):** indicador de escamação ou descamação superficial;
- **SEsm (Surface Evaluation of Smoothness):** medida inversamente proporcional à aspereza, refletindo a suavidade da superfície;
- **SEw (Surface Evaluation of Wrinkles):** profundidade média das irregularidades lineares;
- **Surface:** estimativa da irregularidade global da área analisada;
- **Volume:** parâmetro tridimensional associado à presença de **depressões** e **convexidades** da lâmina ungueal.

As avaliações foram realizadas em **quatro momentos distintos**, definidos como:

- **T0:** antes da aplicação do compósito (baseline);

- **T1:** imediatamente após a aplicação e fotopolimerização;
- **T2:** após 14 dias de uso contínuo;
- **T3:** após 21 dias ou no último ponto de observação disponível, caso o compósito tenha se desprendido antes desse período.

Para cada formulação aplicada, as imagens e valores obtidos foram registrados e comparados entre os tempos de coleta, permitindo a análise quantitativa da evolução dos parâmetros de superfície ao longo do período experimental.

#### 4.2.5 Organização e Análise dos Dados

Os dados obtidos por meio do Visioscan® VC 98 foram exportados em formato digital e organizados em planilhas estruturadas no Microsoft Excel® (Microsoft 365, EUA). Cada aba correspondia a um voluntário, contendo quatro tabelas temporais representativas dos momentos T0, T1, T2 e T3, correspondentes respectivamente à avaliação inicial (antes da aplicação), ao registro imediatamente após a aplicação do compósito e às avaliações subsequentes realizadas com intervalos de sete dias entre cada coleta experimental.

Em cada tabela, as linhas indicavam os dedos avaliados e as formulações aplicadas, identificadas por código e cor padronizados conforme o mapa experimental Figura 11. Essa estrutura permitiu o rastreamento individualizado das amostras e a comparação direta entre os tempos experimentais. Para cada parâmetro instrumental (SEr, SEsc, SEsm, SEw, Surface e Volume), foi calculada a variação absoluta ( $\Delta$ ) entre o valor inicial e o valor final, utilizando a seguinte relação:

$$\Delta = \text{Valor final (T3 ou T2)} - \text{Valor inicial (T0)}$$

Quando o polímero havia se desprendido antes do 21º dia, considerou-se o último ponto disponível (T2). As variações individuais ( $\Delta$ ) foram então agrupadas por formulação, e os valores médios foram utilizados para representar a performance média de cada compósito em relação a cada parâmetro mensurado.

As análises estatísticas inferenciais foram conduzidas no GraphPad Prism® (versão 10.0, GraphPad Software, EUA), a partir dos valores de variação ( $\Delta = T_{\text{final}} - T_0$ ) calculados para cada parâmetro instrumental e formulação avaliada.

delineamento experimental envolveu múltiplos grupos independentes, o que justificou o uso de testes paramétricos de comparação de médias, assumindo distribuição normal dos dados.

Considerando que as respostas biológicas obtidas em estudos clínicos podem apresentar variabilidade individual acentuada entre os participantes e diferenças intrínsecas nas dispersões amostrais — especialmente quando se comparam formulações com composições químicas distintas —, optou-se por empregar o teste de Brown–Forsythe como ferramenta complementar de análise de variância.

Esse teste é reconhecido por sua robustez estatística frente à heterocedasticidade (variâncias desiguais entre grupos), sendo uma alternativa confiável ao ANOVA clássico em situações em que a homogeneidade de variâncias não pode ser garantida. Diferentemente do teste de Levene, o método de Brown–Forsythe utiliza a mediana em vez da média como medida de tendência central, o que reduz a influência de valores extremos e torna a análise mais sensível a dispersões reais dos dados (GAQUIREN *et al.*, 2019; DRAPER & BLAKE, 2023).

Dessa forma, a aplicação combinada do one-way ANOVA e do teste de Brown–Forsythe permitiu avaliar, de forma abrangente, tanto as diferenças entre médias quanto as diferenças entre variâncias das formulações, assegurando maior confiabilidade estatística aos resultados. Os níveis de significância foram definidos em  $p < 0,05$ , e os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP).

Essa abordagem estatística foi escolhida para garantir a robustez e a reprodutibilidade das inferências, minimizando o risco de interpretações enviesadas decorrentes da variabilidade intrínseca das respostas individuais ou de diferenças de comportamento entre as formulações testadas.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 FASE NÃO CLÍNICA**

#### **5.1.1 Morfologia e adesão das formulações – Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

A caracterização morfológica das formulações fotopolimerizáveis aplicadas

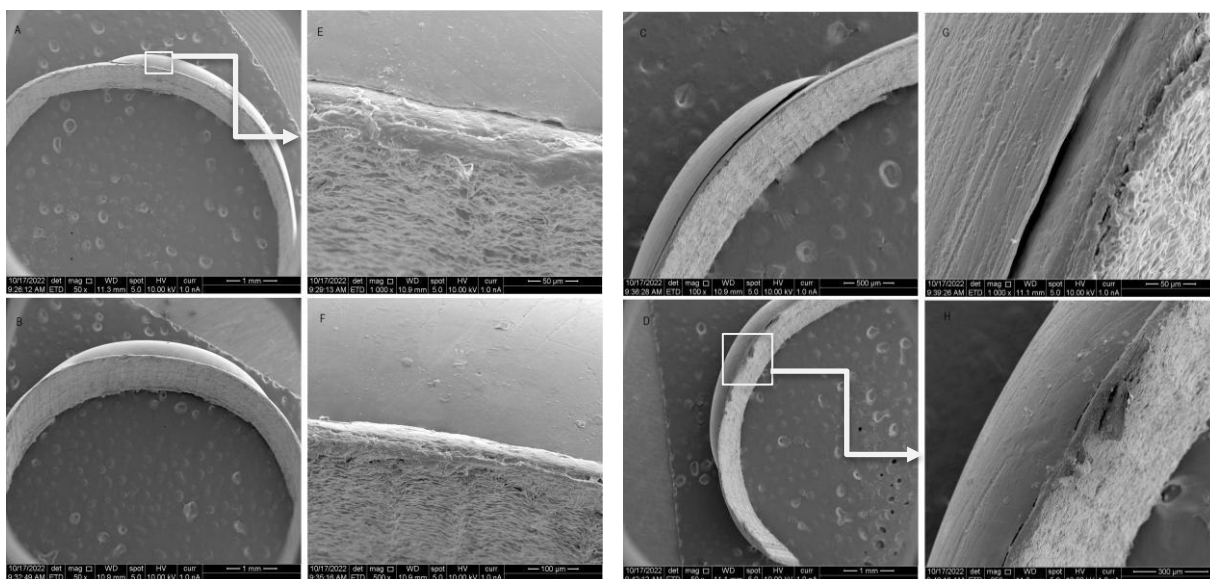
sobre lâminas ungueais humanas foi realizada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), permitindo a avaliação da interface de aderência, continuidade superficial e interação entre a matriz polimérica e a estrutura queratínica. As imagens foram obtidas a partir de cortes transversais das amostras, sob aumentos de 50× a 1000×, conforme demonstrado na Figura 12.

As imagens A a D correspondem às formulações F1 a F4, respectivamente, observadas em ampliações gerais (50× a 250×), enquanto as imagens E a H apresentam detalhes da interface polímero–unha nas mesmas formulações, sob ampliações de 500× a 1000×.

A formulação **F2 (imagens B e F)** destacou-se por apresentar:

- Cobertura contínua e uniforme sobre a superfície da lâmina ungueal, sem falhas de alastramento ou regiões de descolamento.
- Interface regular, com contato íntimo entre o polímero e a matriz queratínica, evidenciada pela ausência de lacunas interfaciais e bolhas de separação.
- Integração homogênea do filme, com boa molhabilidade e espalhamento controlado, indicando aderência firme e eficaz.
- Superfície polimérica lisa, sem porosidades internas ou irregularidades visíveis que comprometessem a performance funcional.

**Figura 12.** Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) das formulações fotopolimerizáveis aplicadas sobre lâminas ungueais humanas.



Nota: (A, E) A formulação F1 apresenta microbolhas e fissuras ao longo da interface polímero–unha, indicando interação irregular com o substrato. (B, F) A formulação F2 exibe cobertura uniforme, forte adesão e integração contínua com a superfície de queratina. (C, G) A

formulação F3 demonstra áreas de descolamento parcial do filme e interação limitada com a lâmina ungueal. (D, H) A formulação F4 apresenta espessura irregular, descontinuidades e maior porosidade na região de contato. As ampliações utilizadas foram de 50×, 100×, 250×, 500× e 1000×, conforme indicado nas imagens.

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

Em contraste, as demais formulações apresentaram características morfológicas menos favoráveis:

- **F1 (imagens A e E):** presença de microbolhas distribuídas ao longo da interface e áreas com microfissuras, sugerindo insuficiência de espalhamento e adesão instável.
- **F3 (imagens C e G):** descolamento parcial do filme polimérico, com separação evidente entre o revestimento e a superfície da unha, indicando fraca interação e molhabilidade deficiente.
- **F4 (imagens D e H):** irregularidade na espessura do filme, com descontinuidade e porosidade mais acentuada na região de contato, fatores que podem comprometer a integridade do revestimento ao longo do uso.

Do ponto de vista de engenharia de materiais, os resultados obtidos com microscopia eletrônica de varredura (MEV) demonstraram que a formulação F2 apresenta características morfológicas compatíveis com o que a literatura descreve como desejável para sistemas fotopolimerizáveis de uso ungueal (KERAI, 2016; BERNARD *et al.*, 2019). O polímero curado recobriu a superfície de queratina de forma contínua, sem microinfiltrações evidentes na interface e sem descolamentos precoces. A ausência de bolhas e falhas interfaciais é particularmente relevante, uma vez que a ruptura dessa interface está entre os principais determinantes de falha terapêutica em formulações adesivas para unha, seja pela perda de residência do filme, seja pela criação de microambientes propícios à infiltração de água, microrganismos e detritos (MURDAN, 2002; KERAI, 2016).

Dessa forma, esses achados indicam a seleção da formulação F2 como base ideal para a continuidade dos testes de funcionalização, uma vez que a aderência firme e a ausência de falhas estruturais na interface são condições críticas para garantir a eficácia de sistemas tópicos poliméricos aplicados à superfície ungueal. A

morfologia homogênea e a integração eficiente com a queratina sugerem que a F2 apresenta propriedades reológicas e adesivas superiores, tornando-a a matriz mais adequada para a incorporação de ativos de interesse.

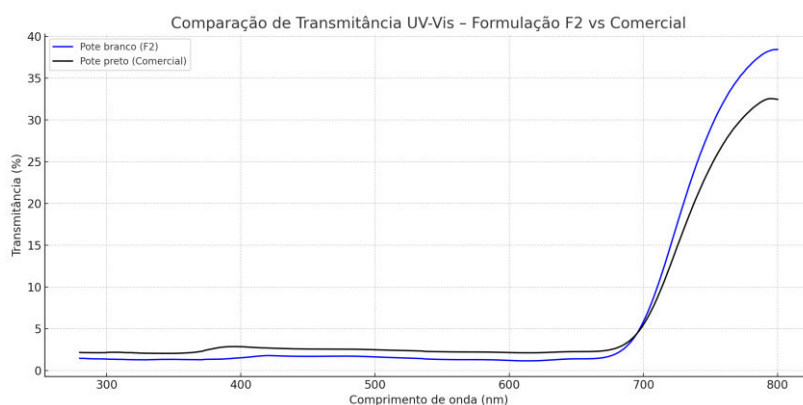
### 5.1.2 Espectroscopia na região do UV-Visível

#### Comparação entre formulação base (F2) e formulação comercial

A Figura 13 apresenta os espectros de transmitância, obtidos para a formulação base F2 e para a formulação comercial (pote preto), no intervalo de 220 a 1400 nm.

Observa-se que ambas as formulações apresentam perfil de transmitância semelhante, com valores reduzidos abaixo de 400 nm e tendência de aumento progressivo na região do visível (400–700 nm). A formulação F2 apresentou valores de transmitância ligeiramente superiores ao longo do espectro visível em comparação à formulação comercial.

**Figura 13.** Espectros de transmitância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial.



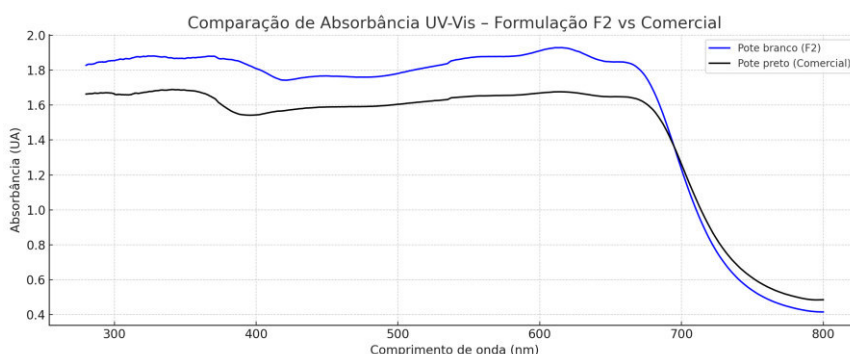
Nota: A figura apresenta a comparação dos espectros de transmitância das formulações F2 (pote branco) e comercial (pote preto) no intervalo de 220 a 800 nm. Ambas exibem baixa transmitância na região do UV e do visível até aproximadamente 700 nm, seguida por aumento acentuado na faixa final do espectro. A formulação F2 apresenta transmitância ligeiramente superior à da formulação comercial em comprimentos de onda acima de 720 nm.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

Nos espectros de absorbância, as duas formulações mostraram picos intensos

na região UV (220–400 nm), com valores máximos próximos de 2,3–2,5 unidades de absorvância (UA). A formulação base (F2) apresentou uma curva de absorvância mais estável, com menor dispersão de ruídos ópticos no intervalo de 300 a 700 nm (Figura 14).

**Figura 14.** Espectros de absorvância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial.

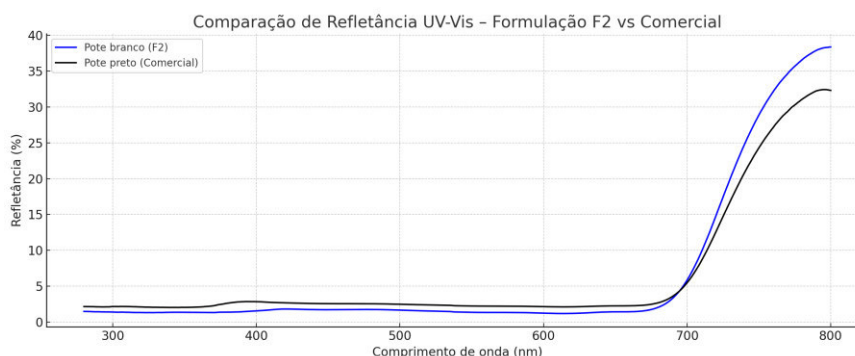


Nota: Os espectros de absorvância obtidos no intervalo de 220 a 800 nm evidenciam que a formulação F2 apresenta perfil mais estável e com menor variação óptica ao longo do espectro, quando comparada à formulação comercial. A F2 manteve absorvância mais uniforme em praticamente toda a faixa analisada, sugerindo maior homogeneidade óptica da matriz polimérica.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

Em relação à refletância, ambas as formulações exibiram baixos valores médios no espectro visível, inferiores a 1,5%. A formulação base (F2) apresentou valores ligeiramente superiores em alguns comprimentos de onda, sem ultrapassar 2% (Figura 15).

**Figura 15.** Espectros de refletância UV-Vis da formulação base F2 e da formulação comercial.



Nota: A comparação dos espectros no intervalo de 220 a 800 nm mostra que ambas as formulações apresentam valores de refletância baixos em toda a região do visível, mantendo-se abaixo de 2% na maior parte do espectro. A formulação F2 (pote branco) apresenta refletância ligeiramente superior à da formulação comercial (pote preto), especialmente em comprimentos de onda acima de 700 nm.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

A tabela 3 sumariza os valores médios de reflectância, transmitância e absorbância para todas as formulações analisadas.

**Tabela 3.** Valores médios (%) da Reflectância, Absorbância e Transmitância

| Amostra | Reflectância Média (%) | Absorbância Média (AU) | Transmitância Média (%) |
|---------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| A1      | 1,14                   | 1,97                   | 1,14                    |
| A2      | 0,95                   | 2,08                   | 0,95                    |
| A3      | 1,03                   | 2,02                   | 1,03                    |
| A4      | 0,90                   | 2,08                   | 0,90                    |
| A5      | 0,89                   | 2,10                   | 0,89                    |
| A6      | 0,95                   | 2,07                   | 0,95                    |
| Branco  | 0,96                   | 2,07                   | 0,96                    |

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

**5.1.3 Formulações funcionalizadas com sais (A1–A6)**

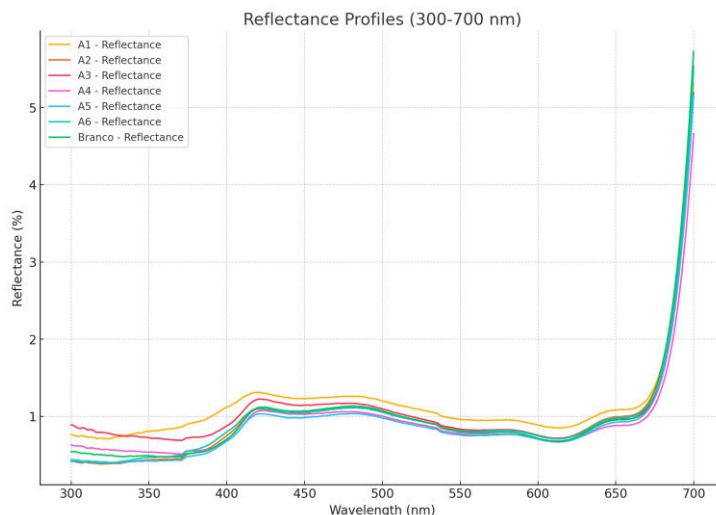
As Figuras 15 e 16 apresentam os espectros de reflectância e absorbância das formulações A1 a A6, funcionalizadas com diferentes concentrações de sulfato de zinco e/ou magnésio (Tabela 2).

Os espectros de transmitância das amostras A1–A6 mantiveram-se semelhantes ao da formulação base (F2), com variações de amplitude inferiores a 1,2% no intervalo de 300 a 700 nm. A redução de transmitância em comparação ao F2 foi sutil e seguiu tendência proporcional à concentração de sais incorporados.

Os espectros de reflectância das formulações A1–A6 apresentaram valores médios inferiores aos da formulação base, com médias variando entre 0,89% e 1,14%

no intervalo de 300 a 700 nm (Figura16).

**Figura 16.** Espectros de refletância UV-Vis das formulações funcionalizadas com sais (A1–A6) e da formulação base.

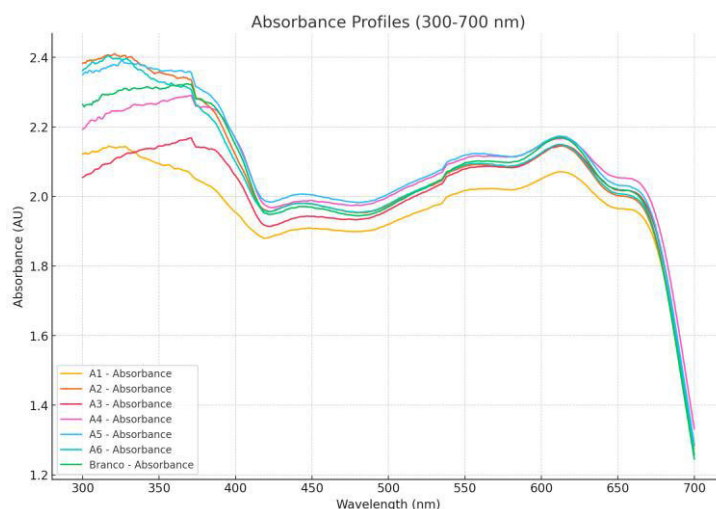


Nota: Os espectros registrados entre 300 e 700 nm mostram que todas as formulações apresentam valores de refletância baixos em toda a faixa analisada, com pequenas variações associadas ao tipo e à concentração dos sais incorporados. Apesar das diferenças sutis, os perfis são semelhantes, indicando que a adição dos sais não alterou de forma significativa o comportamento óptico global da matriz polimérica na região do visível.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

Em relação à absorbância, observou-se um aumento moderado nos valores médios para as formulações funcionalizadas. As amostras A2 (Zn+Mg 0,3 mg) e A5 (Zn 0,6 mg) apresentaram os maiores valores médios de absorbância (2,08 e 2,10 UA, respectivamente). As demais amostras (A1, A3, A4, A6) mantiveram valores próximos, sem variações abruptas no perfil espectral (Figura17).

**Figura 17.** Espectros de absorbância UV-Vis das formulações funcionalizadas com sais (A1–A6) e da formulação base.



Nota: Os espectros obtidos entre 300 e 700 nm revelam aumentos moderados de absorbância nas formulações A2 (Zn+Mg 0,3 mg) e A5 (Zn 0,6 mg), em comparação com a formulação base. As demais formulações apresentaram perfis semelhantes, sem variações abruptas ao longo do espectro, sugerindo que a incorporação dos sais promoveu apenas ajustes discretos na resposta óptica das amostras.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

Do ponto de vista óptico, os espectros UV–Vis indicaram que a incorporação de  $\text{ZnSO}_4$  e  $\text{MgSO}_4$ , nas diferentes combinações e concentrações testadas (A1–A6), não comprometeu de forma relevante a transmitância do sistema na região do visível e tampouco promoveu opacificação acentuada do filme. A leve modulação observada na refletância – com discreta redução em algumas formulações salinas – sugere uma interação homogênea entre as partículas de sal micronizadas e a rede polimérica, sem formação de aglomerados capazes de gerar dispersão de luz irregular ou defeitos macroscópicos na superfície.

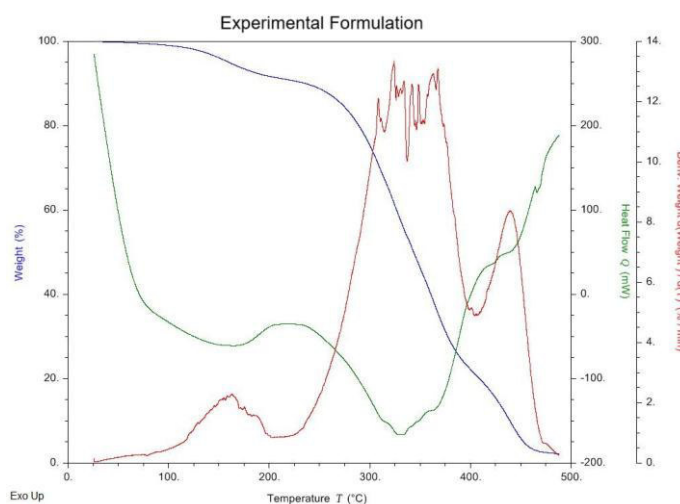
Esses achados convergem com relatos de Rizi *et al.* (2022), que descrevem a possibilidade de incorporar fármacos e modificadores funcionais em sistemas adesivos para unha sem comprometer a transparência, desde que o tamanho de partícula e a compatibilidade de fase sejam criteriosamente controlados.

#### 5.1.4 Análise Termogravimétrica (TG/DTG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises térmicas simultâneas (TG/DTG/DSC) foram realizadas com o objetivo de avaliar a estabilidade térmica, os eventos de degradação e as transições associadas nas formulações desenvolvidas. Foram analisadas individualmente as seguintes amostras: (i) a formulação experimental base (F2, sem sais), (ii) a formulação comercial (pote preto) e (iii) a formulação experimental funcionalizada com a maior concentração de sais (A1,  $\text{ZnSO}_4 + \text{MgSO}_4$ , 0,6 mg).

A formulação base F2 apresentou perda de massa progressiva a partir de 250–300 °C, com perda total acima de 400 °C. A curva DTG indicou múltiplos eventos de decomposição, característicos de sistemas poliméricos complexos. No termograma DSC, foram observados eventos endotérmicos discretos entre 90–120 °C, atribuídos à volatilização de compostos residuais, seguidos por transições térmicas graduais até o estágio principal de degradação. Os resíduos finais permaneceram abaixo de 2%. (Figura 18)

**Figura 18.** Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação experimental base F2.



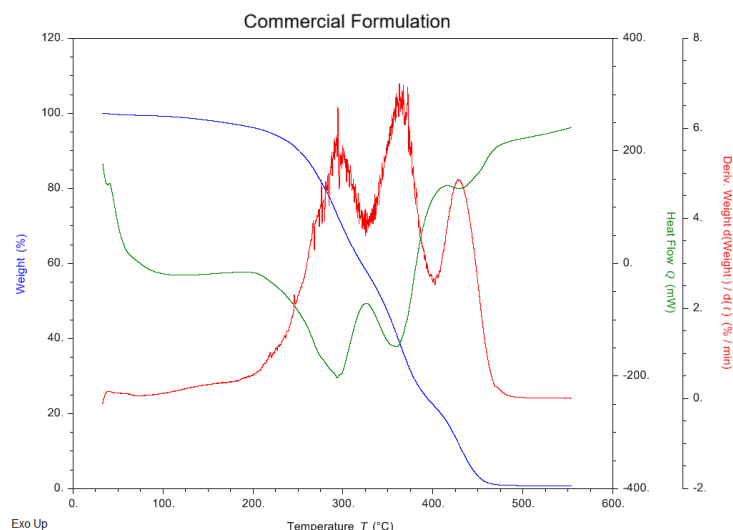
Nota: A curva TG (azul) representa a variação da massa da amostra em função da temperatura, evidenciando uma perda de massa gradual iniciando entre aproximadamente 250 e 300 °C, compatível com o início dos processos de degradação térmica da matriz orgânica da formulação. A curva DTG (vermelha) corresponde à derivada da perda de massa e apresenta múltiplos picos de decomposição, indicando diferentes etapas de ruptura estrutural dos componentes do compósito. Já a curva DSC (verde) representa o fluxo de calor associado às transições térmicas do material, evidenciando eventos endotérmicos discretos entre 90 e 120 °C, atribuídos à volatilização de componentes residuais presentes na

formulação.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

A formulação comercial exibiu um perfil de degradação semelhante, porém com eventos de perda de massa mais abruptos e picos de fluxo de calor mais pronunciados na faixa intermediária (250–400 °C), sugerindo maior heterogeneidade estrutural e presença de frações inorgânicas. (Figura 19)

**Figura 19.** Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação comercial.



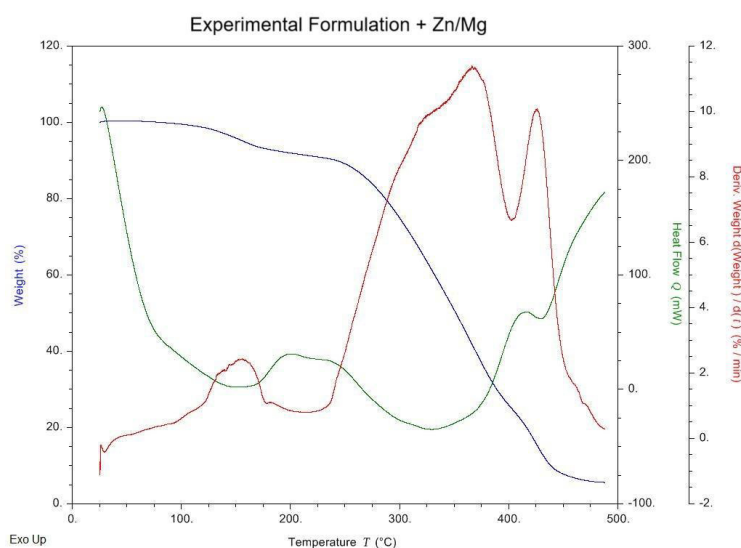
Nota: A curva TG (azul) representa a variação da massa da amostra em função da temperatura e evidencia eventos de perda de massa mais abruptos em comparação com a formulação experimental F2, sugerindo maior heterogeneidade estrutural da matriz polimérica comercial. A curva DTG (vermelha), correspondente à derivada da perda de massa, revela picos intensos de decomposição térmica entre aproximadamente 250 e 400 °C, indicando múltiplas etapas de degradação dos componentes da formulação. Já a curva DSC (verde) representa o fluxo de calor associado às transições térmicas do material e apresenta eventos endotérmicos e exotérmicos mais pronunciados, possivelmente relacionados à presença de maior quantidade de cargas inorgânicas e à maior complexidade estrutural da matriz polimérica da formulação comercial.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

A formulação A1 (funcionalizada com sais) manteve comportamento térmico

comparável ao da F2, confirmando que a incorporação dos sais não comprometeu a estabilidade da matriz. O principal pico de perda de massa ocorreu em torno de 350 °C, e a curva DSC não apresentou picos adicionais relevantes, indicando ausência de novas transições térmicas induzidas pelos sais. (Figura 20)

**Figura 20.** Curvas de análise térmica simultânea (TG/DTG/DSC) da formulação experimental funcionalizada com  $\text{ZnSO}_4$  e  $\text{MgSO}_4$  (A1).



Nota: A curva TG (azul) representa a variação da massa da amostra em função da temperatura e evidencia perdas de massa graduais semelhantes às observadas para a formulação base F2. A curva DTG (vermelha), correspondente à derivada da perda de massa, apresenta picos de decomposição distribuídos ao longo do intervalo térmico analisado, indicando diferentes etapas de degradação estrutural da matriz polimérica. Já a curva DSC (verde) representa o fluxo de calor associado às transições térmicas do material e demonstra eventos térmicos semelhantes aos observados na formulação base. De modo geral, a ausência de novos picos significativos ou deslocamentos marcantes nas curvas indica que a incorporação dos sais  $\text{ZnSO}_4$  e  $\text{MgSO}_4$  não comprometeu a estabilidade térmica global da matriz polimérica.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

As análises comparativas entre F2 e a formulação comercial de referência mostraram que a matriz experimental alcançou desempenho morfológico equivalente ou superior em termos de adesão e continuidade do filme, reforçando sua viabilidade como plataforma para incorporação de ativos estruturais e/ou antimicrobianos. A seleção de F2 como matriz base para os compósitos com sais foi, portanto, sustentada

por critérios objetivos de interação físico-química com a lâmina ungueal, e não apenas por parâmetros reológicos ou de manuseio prático.

A formulação A1 – que continha a maior carga total de sais – exibiu perfil de degradação e eventos térmicos semelhante ao da base sem ativos, sem ocorrência de etapas adicionais de decomposição em temperaturas mais baixas. Essa estabilidade térmica, associada a variações discretas de  $T_g$  dentro de uma faixa aceitável para géis fotopolimerizáveis, indica que a inclusão de  $ZnSO_4$  e  $MgSO_4$  não comprometeu as propriedades termomecânicas do sistema (CHELU; MUSUC, 2023; RIZI *et al.*, 2022).

Em termos tecnológicos, isso significa que o compósito mantém comportamento previsível durante o armazenamento, a aplicação e a fotopolimerização, evitando o surgimento de fragilidade, pegajosidade ou colapso estrutural do filme.

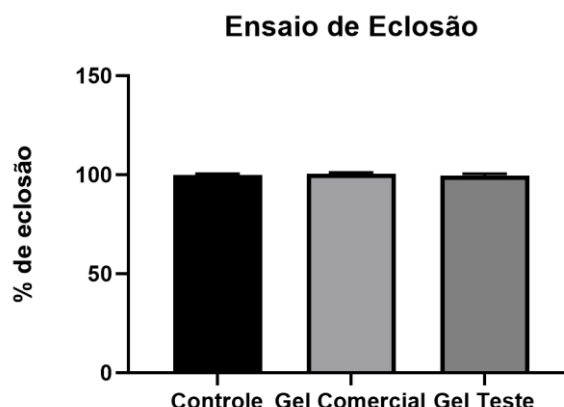
De forma geral, os resultados demonstram que tanto a formulação base quanto a funcionalizada apresentam estabilidade térmica compatível com aplicações tópicas, mantendo um comportamento semelhante ao da formulação comercial.

#### **5.1.5 Avaliação toxicológica não clínica com *Caenorhabditis elegans***

Os ensaios toxicológicos não clínicos conduzidos com a formulação base (F2) avaliaram dois desfechos principais: eclosão dos ovos e motilidade das larvas L4 de *Caenorhabditis elegans*. De forma geral, não foram observados efeitos letais ou alterações morfológicas nos organismos expostos. A taxa de eclosão permaneceu elevada e comparável entre os grupos, enquanto a motilidade apresentou uma redução nos grupos tratados com gel.

A Figura 21 demonstra o percentual de eclosão das larvas nos diferentes grupos experimentais. É possível observar que não ocorreu alterações significativas estatisticamente entre o grupo controle, em que não houve adição da formulação em gel e os grupos em contato com formulação de gel 1 e formulação de gel 2. Demonstrando um perfil de ausência de interferência na eclosão dos ovos, com 100% dos ovos eclodidos.

**Figura 21.** Percentual de eclosão de larvas L1 de *Caenorhabditis elegans* após 24 h de exposição às formulações em gel



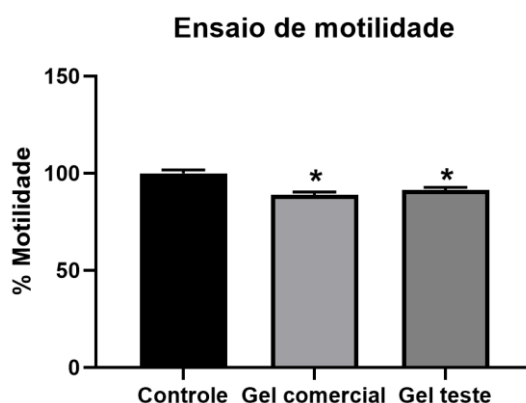
Nota: Percentual de eclosão de larvas L1 de *C. elegans* não tratadas (controle) ou expostas às formulações em gel (comercial e teste). Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) de três experimentos independentes conduzidos em triplicata. Letras iguais indicam ausência de diferença estatística entre os grupos (ANOVA,  $p < 0,05$ ).

**Fonte:** Dados experimentais da autora (2024).

A Figura 22 representa o resultado obtido no ensaio de avaliação das curvaturas de larvas L4 que passaram por um período de 48h em contato com os dois tipos de géis testados. Nesse experimento foi possível observar uma diferença significativa na diminuição de curvaturas executadas pelos vermes dos grupos em contato com o gel, em comparação ao grupo controle.

O ensaio de quantificação das curvaturas realizadas pelas larvas L4 é utilizado para identificar alterações fisiológicas causadas pelas substâncias testadas que possam gerar modificações na locomoção e/ou reatividade dos vermes, contudo devido as características próprias de alta viscosidade presente nas formulações de géis testadas nesse experimento, não é possível determinar a natureza dessa alteração comportamental.

**Figura 22.** Motilidade de larvas L4 de *Caenorhabditis elegans* após 48 h de exposição às formulações em gel



Nota: Percentual de motilidade (curvaturas em 20 segundos) de larvas L4 de *C. elegans* não tratadas (controle) ou expostas às formulações em gel (comercial e teste). Os valores representam a média ± erro padrão da média (EPM) de três experimentos independentes realizados em triplicata. Asteriscos indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao controle (ANOVA,  $p < 0,05$ ).

**Fonte:** Dados experimentais da autora (2024).

De forma geral, os ensaios realizados com *Caenorhabditis elegans* demonstraram que as formulações em gel não alteraram a taxa de eclosão dos ovos, mantendo valores equivalentes ao controle e indicando ausência de efeitos adversos detectáveis nesse desfecho específico. Esses resultados representam evidências preliminares importantes no processo de avaliação de segurança, reforçando a utilidade do modelo *C. elegans* para detectar alterações comportamentais associadas à interação de formulações cosméticas com organismos vivos. Os dados completos referentes aos ensaios foram previamente publicados em periódico científico com revisão por pares (Sousa et al., 2024).

#### 5.1.6 Avaliação da atividade antifúngica e antibacteriana

Os ensaios de difusão em ágar realizados com as formulações experimentais (A1 a A6 e controle negativo) não apresentaram halos de inibição contra as leveduras *Candida albicans* (ATCC 90028) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), os fungos filamentosos *Nannizzia gypsea*, *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis*, ou contra

a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Figura 23.

**Figura 23.** Ensaio de difusão em ágar para avaliação da atividade antimicrobiana das formulações experimentais.



Nota: Placa de ágar semeada com microrganismos teste apresentando discos contendo as formulações experimentais avaliadas. Observa-se crescimento microbiano homogêneo ao redor dos discos e ausência de halos de inibição visíveis, indicando que, nas condições experimentais empregadas, as formulações testadas não apresentaram atividade antimicrobiana detectável pelo método de difusão em ágar. Esse resultado foi observado para as formulações A1 a A6 e para o controle negativo frente aos microrganismos avaliados.

**Fonte:** Dados experimentais obtidos neste estudo (2025).

Os ensaios de difusão em ágar demonstraram ausência de halos de inibição para todas as formulações experimentais avaliadas (A1 a A6), bem como para o controle negativo, frente aos microrganismos testados.

Entretanto, a formação de halo observada para a formulação comercial contendo ciclopírox indica que o sistema de gel utilizado é capaz de difundir no meio de cultura, permitindo a liberação de compostos ativos. Dessa forma, a ausência de atividade antimicrobiana observada para as formulações experimentais não pode ser atribuída à incapacidade de difusão do material, mas possivelmente à natureza e às concentrações dos sais incorporados. Embora sais de zinco e magnésio apresentem na literatura potencial atividade antimicrobiana, a concentração utilizada nas formulações deste estudo pode não ter sido suficiente para gerar um efeito inibitório detectável pelo método de difusão em ágar.

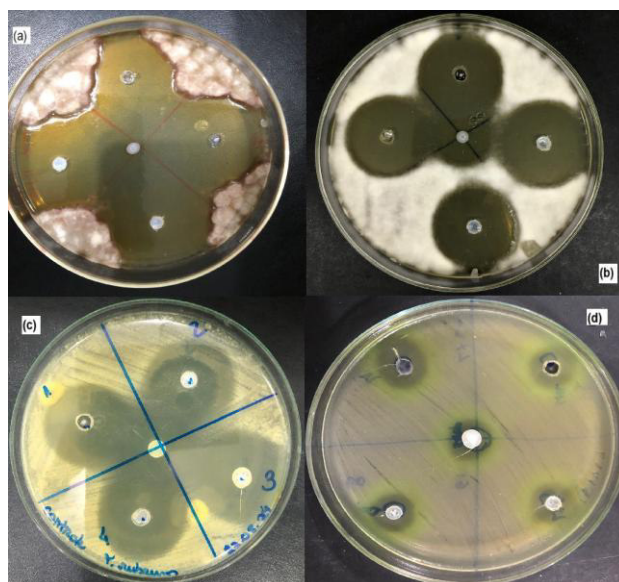
Esse resultado, longe de representar falha do sistema, é coerente com

racional de desenvolvimento: os sais foram selecionados por seu potencial de interação iônica e reestruturação da matriz queratínica, e não por atividade microbicida direta em condições de cultura (ALMEIDA, 2020; MURDAN, 2002). O controle positivo com ciclopirox 8% confirmou a capacidade da matriz fotopolimerizável de atuar como veículo de liberação, uma vez que gerou halos expressivos contra todos os microrganismos testados, demonstrando difusão eficaz do ativo antifúngico através do gel e do meio de cultura.

Assim, a ausência de atividade antimicrobiana nas formulações com Zn/Mg deve ser interpretada como expressão da especificidade funcional dos sais – voltada à bioengenharia da lâmina ungueal – e não como limitação intrínseca do sistema de transporte.

Em contraste, o controle positivo, representado pela formulação comercial contendo 8% de ciclopirox, produziu halos de inibição bem definidos em todas as culturas testadas, confirmando sua eficácia antimicrobiana. A Figura 24 ilustra a formação dos halos nas placas-controle.

**Figura 24.** Resultados da atividade antimicrobiana do controle positivo (gel comercial contendo ciclopirox 8%).



Nota: (A) *Microsporium canis*; (B) *Nannizzia gypsea*; (C) *Trichophyton rubrum*; (D) *Pseudomonas aeruginosa*. As imagens ilustram a formação de halos de inibição bem definidos ao redor dos poços contendo o produto comercial, confirmando sua eficácia frente aos microrganismos avaliados.

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

Os diâmetros dos halos de inibição variaram de acordo com o microrganismo avaliado. Para as espécies de *Candida*, os valores oscilaram entre 30 e 35 mm para *C. albicans* e 33 mm para *C. parapsilosis*. Nos dermatófitos, os halos foram mais expressivos, variando de 40 a 50 mm para *T. rubrum*, *N. gypsea* e *M. canis*. Para *P. aeruginosa*, a inibição foi menos pronunciada, com diâmetros entre 20 e 22 mm. Os valores obtidos estão detalhados na Tabela 3.

**Tabela 4.** Resultado da medição dos halos inibitórios das placas do controle positivo do gel comercial.

| ESPÉCIES                                     | CONTROLE 1* | CONTROLE 2* | CONTROLE 3* | CONTROLE 4* |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>Candida albicans</i> Atcc 90028           | 35          | 35          | 30          | 32          |
| <i>Candida Parapsilosis</i> Atcc 22019       | 33          | 33          | 33          | 33          |
| <i>Trichophyton Rubrum</i> (Isolado Clínico) | 40          | 40          | 43          | 41          |
| <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Atcc 27853     | 22          | 22          | 20          | 21          |
| <i>Nannizzia Gypsea</i> (Isolado Clínico)    | 45          | 46          | 44          | 50          |
| <i>Microsporum Canis</i> (Isolado Clínico)   | 46          | 49          | 45          | 43          |

\*em mm; Controle 1: Apenas o Líquido; Controle 2: Líquido + gel comercial Controle 3: Apenas o gel comercial; Controle 4: Líquido comercial + gel sem ativos

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

Controles internos adicionais demonstraram que a fração líquida do sistema comercial, quando testada isoladamente, também foi capaz de formar halos de inibição com diâmetros semelhantes aos observados quando combinada ao gel. O gel comercial (Controle 3) demonstrou sua capacidade de reter o ingrediente ativo, evidenciada pela formação de halo nos poços. Combinações com o gel inativo (Controle 4) mantiveram halos de inibição, indicando que a funcionalidade antimicrobiana está associada ao ciclopirox, e não à matriz polimérica.

A exposição dos microrganismos à radiação UV-A na ausência das formulações não resultou em formação de halos de inibição, demonstrando que o

processo de fotopolimerização, por si só, não exerceu efeito antimicrobiano nas condições experimentais avaliadas.

## 5.2 FASE CLÍNICA I

A avaliação objetiva das imagens obtidas pelo Visioscan® VC 98 permitiu mensurar de forma quantitativa as alterações morfológicas da superfície ungueal após a aplicação das diferentes formulações fotopolimerizáveis. Os parâmetros instrumentais analisados foram selecionados por representarem indicadores-chave da integridade estrutural e funcional da lâmina ungueal, permitindo avaliar aspectos como rugosidade, suavidade, escamação e regularidade topográfica.

Para cada parâmetro, foi calculada a variação absoluta ( $\Delta$ ) entre o valor inicial (T0) e o valor final (T3 ou T2, quando aplicável), a fim de determinar a magnitude das alterações ocorridas ao longo do período experimental. Essa abordagem possibilitou uma análise comparativa direta entre as formulações, isolando o efeito do tempo e permitindo identificar as tendências de melhora ou degradação da superfície ungueal em resposta aos diferentes compósitos testados.

A análise estatística foi conduzida considerando o comportamento heterogêneo esperado entre os grupos. O teste de Brown–Forsythe foi empregado para avaliar diferenças entre as variâncias amostrais, enquanto o one-way ANOVA foi utilizado para comparar as médias entre as formulações. Embora o ANOVA não tenha evidenciado diferença significativa entre as médias ( $p > 0,05$ ), o Brown–Forsythe indicou variação estatisticamente significativa entre os desvios-padrão ( $p < 0,0001$ ), sugerindo que o comportamento das formulações não foi uniforme entre os grupos — fato consistente com a variabilidade natural das respostas biológicas e estruturais das unhas humanas.

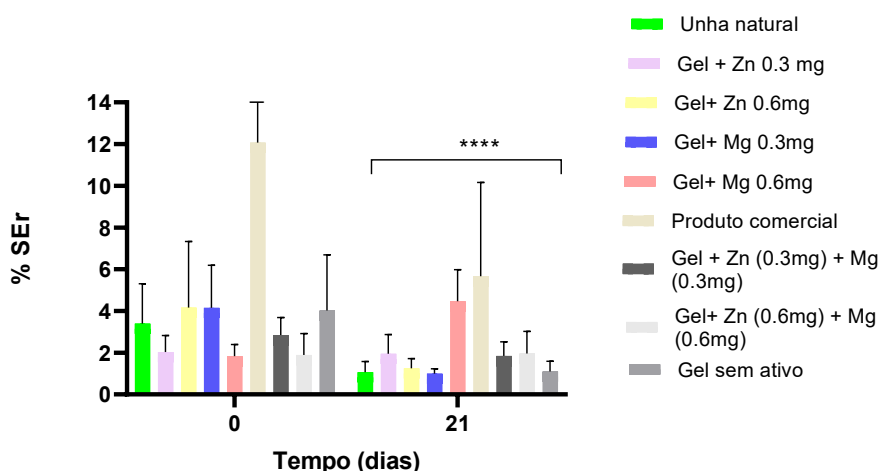
### 5.2.1 Surface Evaluation of Roughness (Ser)

O parâmetro SEr (Surface Evaluation of Roughness) reflete a rugosidade superficial da unha, sendo inversamente relacionado à uniformidade e integridade da lâmina ungueal. Reduções nos valores de SEr indicam melhora na textura e

continuidade superficial, refletindo uma superfície mais lisa, compacta e menos suscetível a microfissuras ou fraturas. Assim, valores negativos de  $\Delta$ SER (redução entre o tempo inicial e final) são interpretados como sinais de reestruturação e fortalecimento da unha.

No presente estudo, observou-se que as formulações contendo sais minerais apresentaram tendência de redução dos valores médios de SER em relação ao controle negativo e à base sem ativos, evidenciando potencial efeito nivelador e reorganizador da superfície ungueal. O teste de Brown–Forsythe ( $p < 0,0001$ ) confirmou que houve diferenças significativas nas dispersões amostrais entre os grupos, demonstrando que as respostas às formulações variaram conforme a composição mineral, especialmente quando comparadas ao produto comercial de referência (Figura 25).

**Figura 25.** Variação percentual do parâmetro de rugosidade superficial (SER) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. A redução dos valores de SER está associada à maior uniformidade e melhora da textura superficial da lâmina ungueal. As comparações estatísticas realizadas pelo teste de Brown–Forsythe indicaram diferenças significativas entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

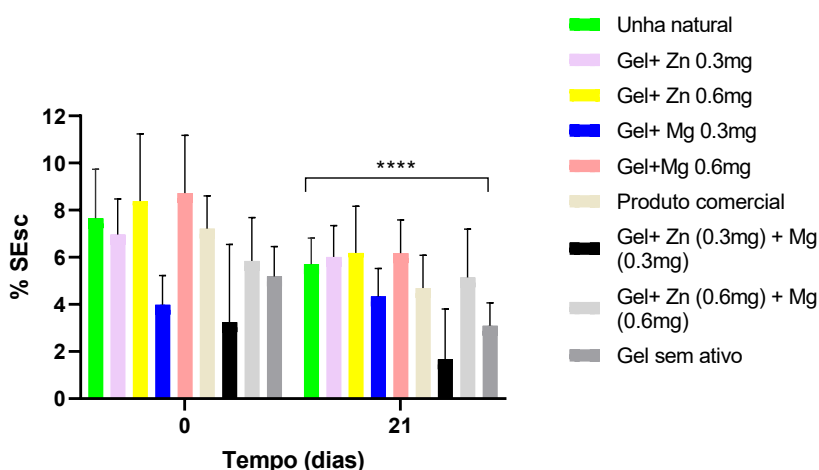
### 5.2.2 Surface Evaluation of Scaliness (SEsc)

O parâmetro SEsc representa o índice de escamação da lâmina ungueal,

refletindo o grau de discontinuidade e desprendimento de camadas queratinizadas da superfície da unha. Valores elevados de S<sub>Esc</sub> indicam maior descamação e irregularidade superficial, enquanto valores reduzidos correspondem a superfícies mais coesas e estruturalmente íntegras.

Na presente análise, observou-se uma tendência geral de redução dos valores médios de S<sub>Esc</sub> entre o momento inicial e o final para todas as formulações testadas, com destaque para as amostras contendo sais de zinco e magnésio — tanto isolados quanto combinados —, que apresentaram menores índices de escamação em relação à formulação base sem ativos. A formulação comercial (FUNGEL®) exibiu comportamento semelhante, com redução perceptível da escamação ao longo do período experimental (Figura 26).

**Figura 26.** Variação percentual do índice de descamação (S<sub>Esc</sub>) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. Valores menores de S<sub>Esc</sub> indicam redução da descamação superficial e maior coesão das camadas queratinizadas da lâmina ungueal. A análise estatística pelo teste de Brown–Forsythe evidenciou diferenças significativas entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

A análise estatística demonstrou diferença significativa entre as médias dos grupos (ANOVA:  $F = 3,376$ ;  $p = 0,0442$ ), com  $R^2 = 0,7501$ , indicando que aproximadamente 75 % da variação observada pode ser explicada pelas diferenças entre as formulações. O teste de Brown–Forsythe também revelou diferença significativa entre as variâncias ( $p < 0,0001$ ), confirmando a heterogeneidade das

respostas amostrais ( $F(8, 9) = 2,312 \times 10^{30}$ ).

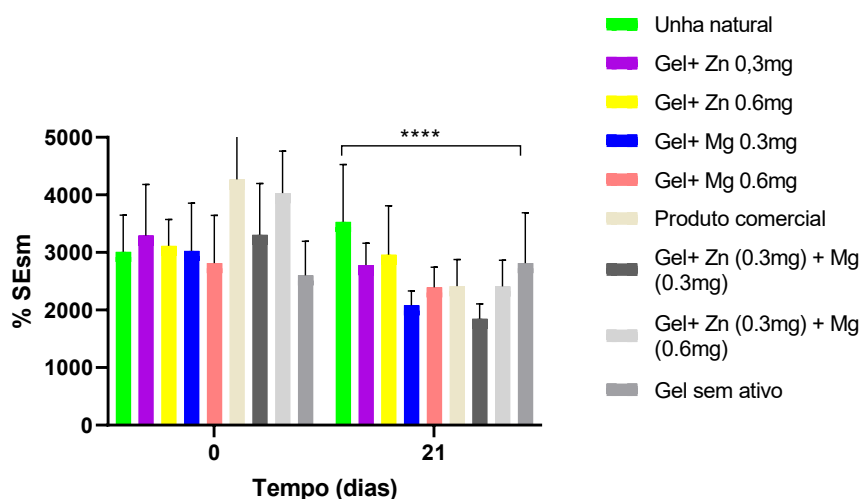
### 5.2.3 Surface Evaluation of Smoothness (SEsm)

O parâmetro SEsm expressa o grau de suavidade superficial da lâmina ungueal, estando diretamente associado à regularidade e uniformidade da topografia da unha. Diferentemente de outros parâmetros, valores muito altos ou muito baixos de SEsm podem representar desvios em relação ao perfil fisiológico — uma vez que suavidades excessivas podem indicar perda de microtextura natural, enquanto valores reduzidos podem refletir rigidez ou aspereza anormais. Assim, valores intermediários e estáveis são considerados indicativos de uma superfície ungueal equilibrada e saudável.

Durante o estudo, as médias de SEsm apresentaram variações discretas entre o início e o final do acompanhamento, sem tendência consistente de aumento ou redução em nenhum dos grupos avaliados (Figura 3). As formulações contendo sais minerais, isolados ou combinados, mantiveram comportamento semelhante ao da formulação base e ao controle negativo (unha natural), sem diferenças marcantes no nível de suavidade.

A análise estatística revelou ausência de diferença significativa entre as médias dos grupos (ANOVA:  $F = 0,3704$ ;  $p = 0,9116$ ;  $R^2 = 0,2477$ ), indicando que as formulações apresentaram respostas médias comparáveis em termos de suavidade superficial. Entretanto, o teste de Brown–Forsythe apontou diferenças significativas entre as variâncias amostrais ( $F(8,9) = 3,572 \times 10^{30}$ ;  $p < 0,0001$ ), sugerindo heterogeneidade na dispersão dos resultados individuais entre os grupos testados (Figura 27).

**Figura 27.** Variação percentual do parâmetro de suavidade (SEsm) da superfície ungueal antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. Valores estáveis ou ligeiramente aumentados de SEsm refletem maior uniformidade e regularidade da superfície da lâmina ungueal, sem indicação de rigidez patológica. A análise estatística pelo teste de Brown–Forsythe demonstrou heterogeneidade significativa entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

#### 5.2.4 Surface Evaluation of Wrinkles (SEW)

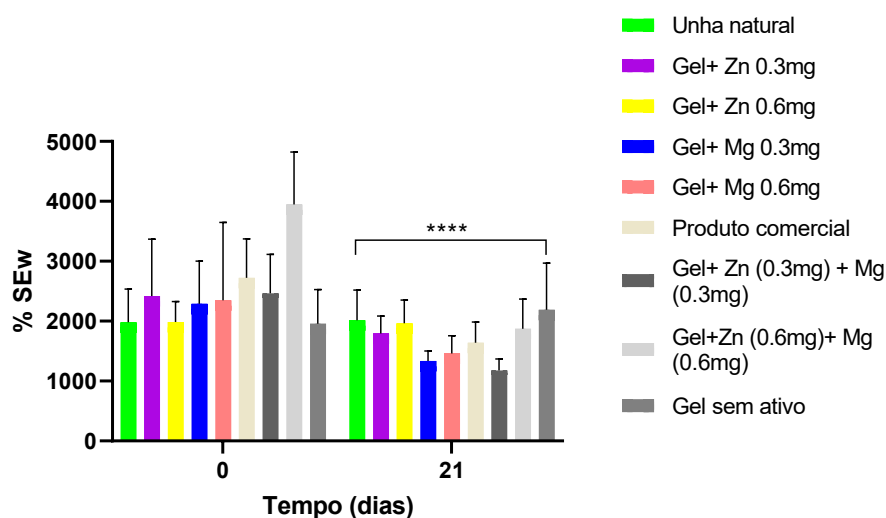
O parâmetro SEW está associado à profundidade das irregularidades topográficas da lâmina ungueal, refletindo a presença de microfissuras, sulcos e reentrâncias microscópicas que comprometem a uniformidade da superfície. Valores elevados de SEW indicam maior descontinuidade estrutural e fragilidade, enquanto reduções nesses valores sugerem melhora na resistência e integridade da superfície ungueal.

Entre as formulações avaliadas, observou-se redução discreta dos valores médios de SEW entre o tempo inicial e o final para a maioria dos grupos, incluindo as formulações contendo  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ , tanto isoladamente quanto em combinação (Figura 4). As variações médias foram pequenas e sem tendência consistente de melhora estatisticamente significativa quando comparadas à base sem ativos ou ao controle negativo.

A análise estatística demonstrou ausência de diferença significativa entre as médias dos grupos (ANOVA:  $F = 0,4293$ ;  $p = 0,8760$ ;  $R^2 = 0,2762$ ), indicando que os

compósitos apresentaram comportamento semelhante quanto à profundidade das irregularidades superficiais. Contudo, o teste de Brown–Forsythe revelou diferença significativa entre as variâncias ( $F(8,9) = 2,553 \times 10^{31}$ ;  $p < 0,0001$ ), o que indica heterogeneidade entre as dispersões amostrais, com variação individual nas respostas observadas (Figura 28).

**Figure 28.** Variação percentual do parâmetro de profundidade dos sulcos (SEW) das unhas antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. Reduções nos valores de SEW indicam maior suavidade e nivelamento da superfície ungueal, associados à diminuição de microfissuras. A análise estatística pelo teste de Brown–Forsythe demonstrou diferenças significativas entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

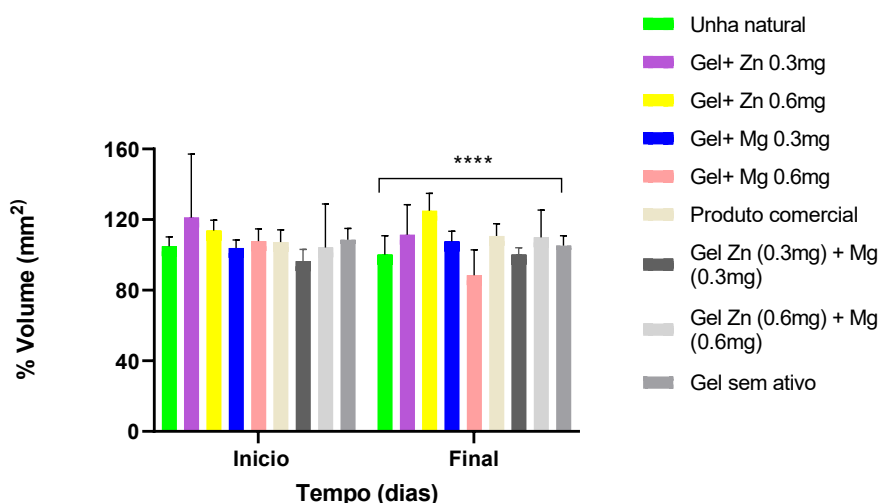
### 5.2.5 Volume

O parâmetro Volume quantifica a massa superficial da lâmina ungueal, representando a relação entre o relevo total da superfície e sua espessura aparente. Variações positivas nesse parâmetro podem indicar espessamento fisiológico ou aumento da hidratação, ambos considerados efeitos desejáveis por contribuírem para a resistência e integridade mecânica da unha. Por outro lado, aumentos excessivos podem refletir irregularidades estruturais, como acúmulo de material ou edema local, motivo pelo qual valores estáveis ou discretamente elevados são interpretados como

ideais.

Nos resultados obtidos, as médias de volume permaneceram estáveis ao longo do período experimental para todas as formulações avaliadas (Figura 5). Pequenas variações foram observadas entre os grupos, sem tendência uniforme de aumento ou redução. As formulações contendo sais de zinco e magnésio, isolados ou combinados, apresentaram comportamento semelhante ao da base sem ativos e ao controle negativo, enquanto o produto comercial apresentou leve elevação inicial, estabilizando-se ao final da avaliação (Figura 29).

**Figure 29.** Variação percentual do parâmetro de volume da superfície ungueal antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Nota: Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. Pequenos aumentos nos valores de volume são compatíveis com espessamento fisiológico ou maior hidratação da lâmina ungueal, sem indicativos de edema inflamatório. A análise estatística pelo teste de Brown–Forsythe demonstrou heterogeneidade significativa entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

A análise estatística não evidenciou diferenças significativas entre as médias dos grupos (ANOVA:  $F = 2,673$ ;  $p = 0,0823$ ;  $R^2 = 0,7038$ ), indicando comportamento médio comparável entre as formulações testadas. No entanto, o teste de Brown–Forsythe apontou diferenças significativas entre as variâncias ( $F(8,9) = 4,297 \times 10^{29}$ ;  $p < 0,0001$ ), confirmando a presença de heterogeneidade entre as dispersões amostrais, principalmente entre as formulações com e sem adição de sais minerais.

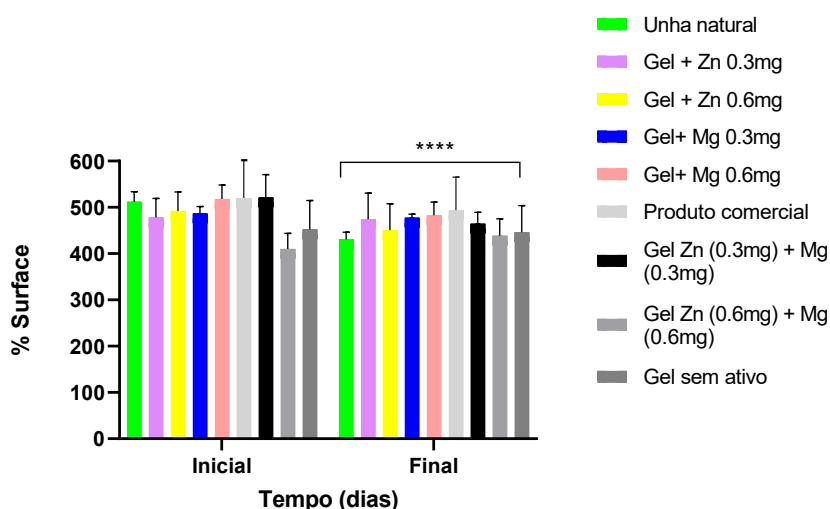
### 5.2.6 Surface

O parâmetro Surface avalia a área superficial total da lâmina ungueal, servindo como indicador global das irregularidades topográficas e deformidades estruturais presentes na superfície da unha. Valores elevados de *Surface* sugerem aumento na rugosidade e presença de saliências ou áreas de hiperqueratose, enquanto reduções ou estabilidade nos valores refletem maior uniformidade e manutenção da morfologia fisiológica da lâmina ungueal.

Nos resultados obtidos, observou-se estabilidade geral dos valores médios de Surface entre o início e o final do período experimental em todas as formulações testadas (Figura 6). As variações entre os grupos foram discretas, sem padrão consistente de aumento ou redução ao longo do tempo. As formulações contendo sais minerais ( $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ), isoladas ou combinadas, apresentaram comportamento semelhante à formulação base sem ativo e ao controle negativo (unha natural).

A análise estatística não indicou diferenças significativas entre as médias dos grupos (ANOVA:  $F = 1,654$ ;  $p = 0,2344$ ;  $R^2 = 0,5952$ ), demonstrando comportamento médio comparável entre as formulações. Entretanto, o teste de Brown–Forsythe revelou diferença significativa entre as variâncias ( $F(8,9) = 2,996 \times 10^{29}$ ;  $p < 0,0001$ ), confirmando heterogeneidade nas dispersões amostrais, possivelmente associada à resposta individual dos voluntários frente às diferentes composições dos compósitos aplicados (Figura 30).

**Figura 30.** Variação percentual do parâmetro de área superficial total da unha antes (inicial) e depois (final) da aplicação das formulações experimentais.



Cada barra representa a média  $\pm$  desvio padrão obtidos entre as voluntárias. Valores estáveis ou levemente reduzidos de área superficial indicam topografia ungueal mais uniforme e fisiologicamente regular, com menor presença de saliências ou elevações irregulares. A análise estatística pelo teste de Brown–Forsythe demonstrou diferenças significativas entre os grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

A análise integrada dos parâmetros instrumentais, considerando suas respectivas variações entre os tempos T0 e T3 (ou T2, quando aplicável), permitiu avaliar de forma objetiva a eficácia das formulações desenvolvidas quanto ao fortalecimento, uniformização e manutenção da integridade da lâmina ungueal ao longo do período de aplicação. Para fins comparativos entre os diferentes compósitos testados, foram priorizados os parâmetros que melhor refletem a resistência e a coesão estrutural da unha, sendo eles: SER (rugosidade), SEsc (escamação), SEsm (suavidade da superfície) e SEw (profundidade de sulcos e fissuras).

A redução dos valores médios desses parâmetros, representada por deltas negativos ( $\Delta$ ), foi considerada o principal indicativo de melhora estrutural da lâmina. Especificamente,  $\Delta$ SER negativo corresponde à diminuição da aspereza e à maior uniformidade da superfície;  $\Delta$ SEsc negativo reflete a redução da descamação superficial;  $\Delta$ SEsm negativo indica uma superfície mais coesa e homogênea; e  $\Delta$ SEw negativo representa a menor profundidade de microfissuras, associada ao aumento da resistência mecânica da unha.

Dessa forma, esses quatro parâmetros foram considerados marcadores primários de robustez e estabilidade estrutural ao longo do estudo. Para facilitar a interpretação visual e comparativa dos resultados, os dados foram organizados em gráficos representativos, permitindo observar o comportamento integrado de cada compósito testado entre os diferentes voluntários.

As formulações sem ativos incorporados (base experimental) e as unhas sem aplicação foram utilizadas como grupos controle, enquanto o produto comercial contendo ciclopirox (FUNGEL®) foi incluído como controle comparativo adicional, embora destinado originalmente ao tratamento de onicomicoses. Essa abordagem gráfica possibilitou uma visualização clara do desempenho relativo das formulações, destacando as tendências médias associadas à resistência, integridade e regularidade da superfície ungueal.

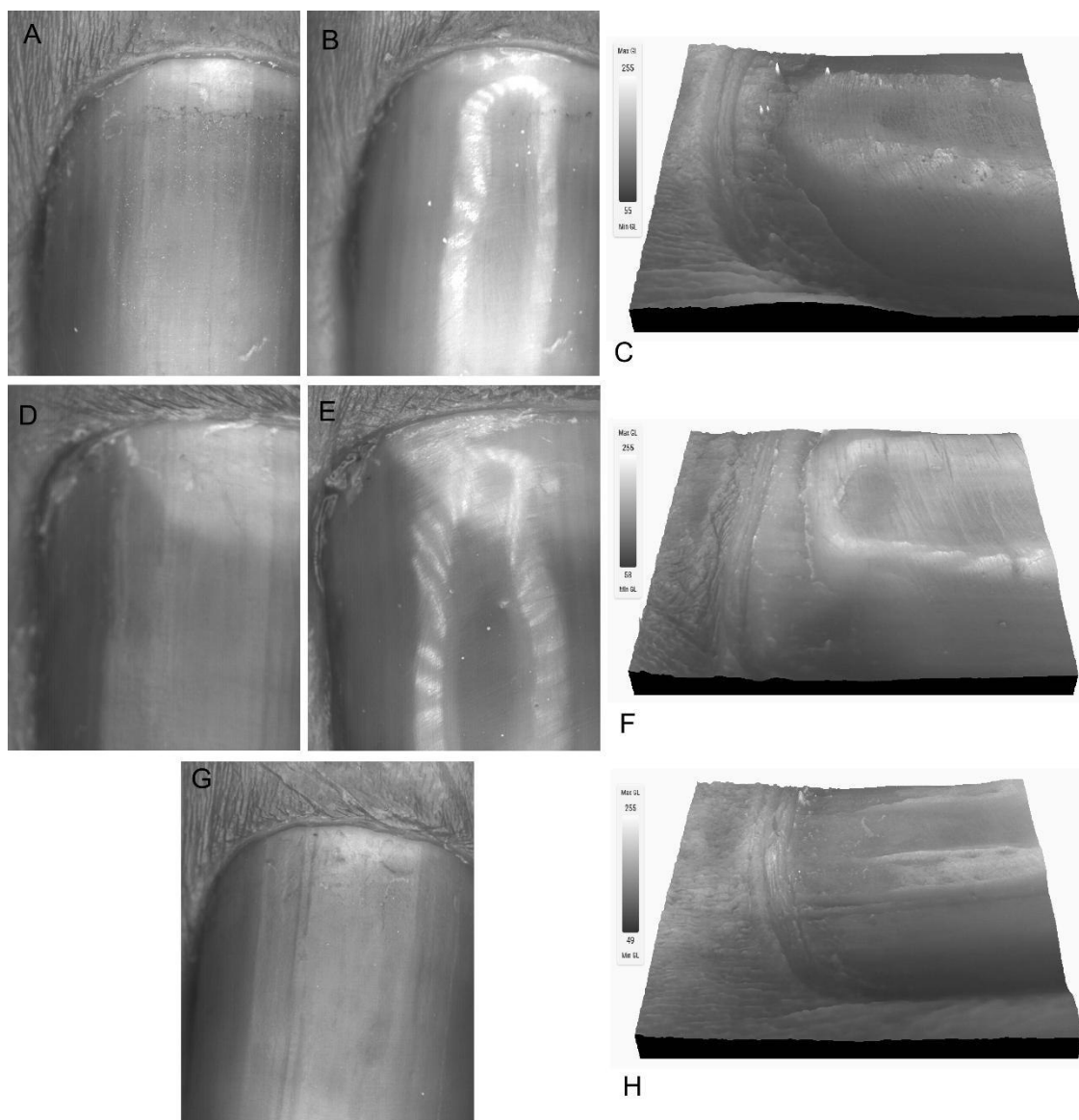
### 5.2.7 Avaliação tridimensional da topografia ungueal após aplicação das formulações

A análise combinada das imagens bidimensionais e tridimensionais obtidas pelo Visioscan® permitiu avaliar, de forma longitudinal, a evolução da superfície ungueal após aplicação da formulação funcionalizada com Mg 0,6 mg, da formulação base F2 (sem ativos) e da unha sem tratamento. A Figura 29 apresenta o conjunto de imagens para uma voluntária representativa, demonstrando achados consistentes entre os participantes da Fase I.

Na condição inicial (A, D e G), observa-se superfície irregular, com sulcos longitudinais, microfissuras e áreas de descamação fina, compatíveis com valores elevados de SER, SEW e SEsc. Após a aplicação e fotopolimerização das formulações (B e E), nota-se a formação de filmes contínuos e sem falhas, evidenciando boa molhabilidade da matriz polimérica e ausência de reações adversas imediatas.

A reconstrução 3D final da formulação com Mg 0,6 mg (C) revela filme mais fino e intimamente integrado à lâmina ungueal, acompanhado de superfície mais homogênea e menor amplitude de relevo, em concordância com a redução de SER e SEW. Esse afinamento progressivo do filme e sua adaptação ao crescimento da unha foram observados de forma semelhante em outras voluntárias, sugerindo maior interação entre os íons  $Mg^{2+}$  e a matriz de queratina (Figura 31).

**Figura 31.** Evolução morfológica da superfície ungueal antes, após a aplicação e ao final do uso das formulações fotopolimerizáveis, avaliada por imagens 2D e reconstruções 3D do Visioscan®.



Nota: (A–C) Formulação funcionalizada com Mg 0,6 mg; (D–F) Formulação base F2 (sem ativos); (G–H) Unha sem tratamento. Observa-se redução de irregularidades após o uso das formulações, com destaque para a resina com Mg 0,6 mg (A–C), cujo filme final apresenta menor espessura e maior integração com a superfície ungueal, sugerindo maior interação com a matriz de queratina. A formulação base (D–F) mantém filme relativamente mais espesso, atuando predominantemente como barreira física, enquanto a unha sem tratamento (G–H) preserva padrão topográfico mais irregular. Não foram observados sinais de toxicidade, dano estrutural ou reatividade periungueal.

**Fonte:** Elaborado pela autora (2025).

Já a formulação base F2 (F) manteve-se como filme relativamente mais espesso, com aspecto de barreira sobreposta à superfície ungueal, compatível com ação predominantemente mecânica, embora sem evidências de dano estrutural. Em

vários casos, mesmo quando a resina com Mg 0,6 mg foi removida manualmente, a lâmina ungueal permaneceu firme e pouco descamada, diferindo do comportamento frequentemente observado com géis comerciais, que tendem a ficar fina, flexível e escamosa.

Por fim, a unha sem tratamento (H) manteve padrão topográfico mais irregular, com sulcos e microfissuras residuais, confirmando que as melhorias observadas nas condições tratadas não decorreram apenas do crescimento fisiológico, mas da ação das formulações fotopolimerizáveis.

Os resultados desta tese dialogam com a literatura que posiciona a lâmina ungueal não apenas como um substrato passivo para coloração ou cosmetização, mas como uma estrutura dinâmica cuja integridade topográfica se relaciona com função barreira, resistência mecânica e susceptibilidade a processos infecciosos e inflamatórios (DANIEL; SCHER, 2005; GEYER *et al.*, 2004; PERUGINI *et al.*, 2019). Estudos recentes têm demonstrado que métricas objetivas de rugosidade e microtopografia são capazes de detectar dano subclínico associado a procedimentos cosméticos e a doenças sistêmicas, antes que sinais clínicos francos se estabeleçam (FAN *et al.*, 2022; BEATTY *et al.*, 2024; SANABRIA-DE LA TORRE *et al.*, 2024). Ao aplicar esses mesmos indicadores para monitorar a segurança de novos compósitos fotopolimerizáveis, esta tese contribui para consolidar uma abordagem de “bioengenharia ungueal baseada em evidências”, na qual produtos são avaliados não apenas por desfechos estéticos imediatos, mas pelo impacto mensurável na microarquitetura e na coerência da placa ungueal.

Algumas limitações merecem ser reconhecidas. O número de voluntários na Fase I foi reduzido, em linha com o propósito exploratório e de segurança, o que limita a generalização de qualquer sinal de benefício estrutural. O tempo de seguimento (até 21 dias) foi suficiente para observar a interação inicial com a unha em crescimento, mas não para avaliar desfechos de longo prazo, como ganho sustentado de resistência mecânica, redução de fraturas ou prevenção de recidiva de onicopatias. Adicionalmente, a avaliação microbiológica concentrou-se em ensaios de difusão em ágar, que não captam potenciais efeitos indiretos dos sais sobre o microambiente ungueal ou sobre biofilmes organizados.

Apesar dessas limitações, o conjunto de evidências gerado – que integra caracterização físico-química avançada, avaliação toxicológica alternativa e monitoramento clínico instrumental – estabelece um arcabouço sólido para a

continuidade do desenvolvimento dos compósitos fotopolimerizáveis propostos. Em Fase II, recomenda-se um desenho com amostra ampliada, análise intraindividual de deltas pareados de SER, SEsc, SEw, Surface e Volume, uso de métodos estatísticos robustos à heterocedasticidade e inclusão de desfechos clínicos relevantes, como autopercepção de fragilidade, taxa de fratura e recuperação em onicodistrofias específicas.

Em síntese, esta tese demonstra que é possível desenvolver uma matriz fotopolimerizável para aplicação ungueal (F2) com desempenho morfológico, óptico e térmico comparável a sistemas comerciais consolidados, incorporar sais inorgânicos com potencial de reestruturação sem comprometer a estabilidade do sistema e demonstrar, em Fase I clínica, que essas formulações são bem toleradas, não agravam a microtopografia da lâmina ungueal e podem inclusive sinalizar melhora discreta de descamação superficial em alguns indivíduos.

Esses resultados posicionam os compósitos desenvolvidos como candidatos promissores à próxima geração de biomateriais funcionais para unhas, alinhados às exigências regulatórias contemporâneas, ao movimento de substituição de testes em animais e à necessidade clínica de abordagens seguras e cientificamente fundamentadas para o cuidado da saúde ungueal.

## **6 CONCLUSÕES**

Com base nos resultados obtidos neste estudo, conclui-se que:

- Foi possível desenvolver um sistema fotopolimerizável para aplicação ungueal com estabilidade físico-química, segurança biológica e interação funcional com a queratina da lâmina ungueal.
- A formulação base F2 demonstrou ser uma matriz polimérica tecnicamente robusta, apresentando boa adesão à superfície ungueal, ausência de microinfiltrações, estabilidade óptica e elevada estabilidade térmica.
- A incorporação de sais inorgânicos ( $\text{ZnSO}_4$  e  $\text{MgSO}_4$ ) mostrou-se compatível com a matriz polimérica, sem comprometer suas propriedades morfológicas, ópticas ou térmicas, confirmando a viabilidade do desenvolvimento de compósitos ungueais funcionalizados.

- Os ensaios microbiológicos demonstraram ausência de atividade antimicrobiana nas formulações salinas, resultado coerente com a finalidade estrutural desses sais. A presença de halo de inibição no controle positivo contendo ciclopirox confirmou a capacidade da matriz fotopolimerizável de atuar como veículo para liberação de ativos antifúngicos.
- A avaliação toxicológica utilizando o modelo alternativo *Caenorhabditis elegans* indicou baixa toxicidade da matriz fotopolimerizável, com manutenção da viabilidade embrionária e apenas discreta redução da motilidade larval.
- A Fase I clínica, avaliada por parâmetros instrumentais do Visioscan® (SER, SEsc, SEsm, SEw, Surface e Volume) e por imagens 2D e 3D, demonstrou compatibilidade das formulações com a lâmina ungueal humana, sem evidências de dano estrutural ou irritação local.
- Entre as formulações avaliadas, o compósito contendo  $\text{MgSO}_4$  0,6 mg apresentou melhor desempenho morfológico, com tendência de melhora da microtextura e da coesão superficial da lâmina ungueal.
- A formulação  $\text{MgSO}_4$  0,6 mg foi identificada como candidata prioritária para progressão ao estudo clínico de Fase II, reunindo estabilidade físico-química, segurança clínica e potencial de interação com estruturas queratinizadas.
- Como alternativa complementar, destaca-se a formulação Zn+Mg 0,3 mg, que demonstrou perfil seguro e poderá ser explorada em estudos futuros.
- Este trabalho estabelece bases científicas para o desenvolvimento de compósitos fotopolimerizáveis biofuncionais para aplicação ungueal, ampliando o potencial desses sistemas como plataformas para reestruturação da lâmina ungueal e veiculação de ativos terapêuticos.

## REFERÊNCIAS

ADLER, S. *et al.* Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. *Archives of Toxicology*, v. 85, n. 5, p. 367–485, 2011. DOI: 10.1007/s00204-011-0693-2.

AGGARWAL, R. *et al.* Efinaconazole nail lacquer for the transungual drug delivery: formulation, optimization, characterization and in vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 60, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Voto nº 189/2025/SEI/DIRE1/ANVISA – Proposta de inclusão do fotoiniciador TPO e da DMPT no Anexo II da RDC nº 529/2021*. Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/>. Acesso em: 08 dez. 2025.

ALBERTS, B. *et al.* Protein Structure and Function. In: *Molecular Biology of the Cell*. 7. ed. New York: W. W. Norton & Company, 2022. p. 123–192.  
ALBERTS, B. *et al.* The Cytoskeleton. In: *Molecular Biology of the Cell*. 7. ed. New York: W. W. Norton & Company, 2022. p. 945–1030.

ALMEIDA, Gisele da Silva. *Permeação ungueal: desafios na entrega de ativos e desenvolvimento de formulações inovadoras*. 2020. 165 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte, 2020.

ALMEIDA, P. H.; SOUZA, R. T. Géis fotopolimerizáveis: uma alternativa promissora para a liberação controlada de medicamentos. *Revista de Inovação Farmacêutica*, v. 2, n. 1, p. 25–30, 2019.

AQUINO, M.; ROSNER, G. Systemic contact dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 56, n. 1, p. 91–98, 2019. DOI: 10.1007/s12016-018-8686-z.

BARAN, R. *et al.* *Onychomycosis: the current approach to diagnosis and therapy*. Boca Raton: CRC Press, 2006.

BAKER, R.; NGUYEN, T. Embryology and development of the nail. In: JOHNSON, M.; PEREZ, L. (ed.). *Diseases of the nails and their management*. 5. ed. London: CRC Press, 2018. p. xx–xx.

BRAGGION, Camila. *O uso do Caenorhabditis elegans como modelo alternativo para avaliação da toxicidade de ingredientes cosméticos*. 2022. 139 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2022.

BEATTY, B. L. *et al.* Areal roughness of the dorsal nail plate. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 35, n. 2, p. 214–221, 2024. DOI: 10.1097/JD9.0000000000000339.

BELL, K. *et al.* Heterogeneous photoredox catalysis using fluorescein polymer brush

functionalized glass beads. *Chemical Science*, v. 10, n. 5, p. 1546–1554, 2021.

BERNARD, G. *et al.* Development of nail-compatible acidified gels for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 569, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118602.

BONNEVILLE, M. *et al.* Skin contact irritation conditions the development and severity of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 127, n. 6, p. 1430–1435, 2007. DOI: 10.1038/sj.jid.5700726.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos*. 2. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos*. 2. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 5 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>. Acesso em: 3 ago. 2021.

BRAZIL. Ministry of Health. National Health Council. Resolution No. 466, 12 Dec. 2012. *Official Gazette of the Federative Republic of Brazil*, 13 jun. 2013.

BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, v. 77, n. 1, p. 71–94, 1974.

BUNICK, C. G. *et al.* Crystal structure and assembly mechanisms of keratin intermediate filaments. *Journal of Structural Biology*, v. 203, n. 2, p. 136–146, 2018.

CALDARELLI, P. G. *et al.* Aparelhos fotopolimerizadores: evolução e aplicação clínica. *Odontologia Clínico-Científica*, v. 10, n. 4, p. 317–321, 2011.

CANTARINI, A. A história das unhas femininas através das gerações. *Universo Retrô*, 2015. Disponível em: <https://universoretro.com.br>. Acesso em: 28 maio 2021.

CARVALHO, A. C. Sinais ungueais de doenças sistêmicas. 2011. (Dados editoriais não informados).

CHELU, M.; MUSUC, A. M. Polymer gels: classification and recent developments in biomedical applications. *Gels*, v. 9, p. 161, 2023.

CHEN, K.; PURI, V.; MICHNIAK-KOHN, B. Iontophoresis to overcome the challenge of nail permeation: considerations and optimizations. *The AAPS Journal*, v. 23, n. 1, 2021.

CHU, Z. *et al.* Hollow conjugated microporous photocatalysts. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 12, n. 4, p. 2239–2247, 2020.

COLEMAN, D.; FISCHER, M. Biochemical and biophysical properties of the nail plate. In: JOHNSON, M.; PEREZ, L. (ed.). *Diseases of the nails and their*

*management*. 5. ed. London: CRC Press, 2018. p. xx–xx.

CONCEA. Resolução Normativa nº 58, de 23 de fevereiro de 2023. Brasília, DF: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, 2023.

COSMETIC INGREDIENT REVIEW. Final report of the safety assessment of methacrylate ester monomers used in nail enhancement products. *International Journal of Toxicology*, v. 24, n. 5, p. 1–102, 2005.

COSTA, Fernanda Almeida da; PEREIRA, João Lucas Silva. Análise dos processos de difusão em adesivos fotopolimerizáveis: aplicações na indústria cosmética. *Revista Brasileira de Engenharia Química e Materiais*, v. 18, n. 4, p. 423–437, 2020.

DANIEL, C. R.; SCHER, R. K. Nail signs. In: SCHER, R. K.; DANIEL, C. R. Nails: diagnosis, therapy, surgery. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 19–40.

DANIEL, C. R.; SCHER, R. K. The normal nail: structure and function. In: SCHER, R. K.; DANIEL, C. R. Nails: diagnosis, therapy, surgery. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 1–18.

DE LA PARRA-GUERRA, A.; STÜRZENBAUM, S.; OLIVERO-VERBEL, J. Intergenerational toxicity of NP-9 in *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 197, 2020.

DE GROOT, A. C. *et al.* 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): a clinical review of contact allergy and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, v. 89, n. 3, p. 133–151, 2023. DOI: 10.1111/cod.14356.

DEKOVEN, J. G. *et al.* Methacrylate allergy in nail cosmetics: review of the literature. *Canadian Medical Association Journal*, v. 189, n. 33, p. E1040–E1046, 2017. DOI: 10.1503/cmaj.161083.

DONOVAN, C. A.; DOWNS, A. M. R. Prevalence of dermatophyte and non-dermatophyte fungi in toenail onychomycosis in the UK: a 10-year retrospective study. *British Journal of Dermatology*, v. 179, n. 2, p. 430–431, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.16816>.

DRAPER, L. H.; BLAKE, R. F. Statistical tests for homogeneity of variance. *BMC Medical Research Methodology*, v. 23, p. 1–12, 2023. DOI: 10.1186/s12874-023-01894-7.

ELDIRANY, S. A. *et al.* Human keratin 1/10-1B tetramer structures reveal a knob-pocket mechanism in intermediate filament assembly. *The EMBO Journal*, v. 38, e100741, 2019.

FAN, G. *et al.* Evaluation and detection of early nail damage caused by nail enamel. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 21, n. 8, p. 3628–3634, 2022. DOI: 10.1111/jocd.14601.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FISCH, M. *et al.* Dermatitis and occupational (meth)acrylate contact allergy in nail technicians: a Danish/UK cross-sectional study. *Contact Dermatitis*, v. 81, n. 6, p. 425–434, 2019. DOI: 10.1111/cod.13393.

FLECKMAN, P.; McCAFFREY, L. Structure and function of the nail unit. In: RUBIN, A. I.; JELLINEK, N. J.; DANIEL, C. R. III; SCHER, R. K. (ed.). *Scher and Daniel's nails: diagnosis, surgery, therapy*. 4. ed. Cham: Springer, 2018. p. xx–xx.  
FREEBURNE, S.; PESTER, C. W. UV-light crosslinked photocatalytic polymer gels. *Polymer Chemistry*, v. 15, n. 2, p. 231–239, 2024.

GAQUIREN, Y. *et al.* Statistical tests for detecting variance effects. *Bioinformatics*, v. 35, n. 2, p. 200–204, 2019. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty643.

GATICA-ORTEGA, F. *et al.* Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in “long-lasting” nail polish: are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Dermatitis*, v. 77, n. 5, p. 296–302, 2017. DOI: 10.1111/cod.12831.

GATICA-ORTEGA, F. *et al.* Non-occupational allergic contact dermatitis caused by long-lasting nail polish kits for home use: “the tip of the iceberg”. *Contact Dermatitis*, v. 79, n. 3, p. 175–182, 2018. DOI: 10.1111/cod.13023.

GEYER, A. S. *et al.* Modulation of linear nail growth. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 50, n. 2, p. 229–234, 2004.

GONÇALO, M. *et al.* Acrylates: still an important cause of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, v. 78, n. 2, p. 133–134, 2018. DOI: 10.1111/cod.12968.

GONZÁLEZ-SERVA, A. Normal nail anatomy, normal nail histology, and common reaction patterns. In: RUBIN, A. I.; JELLINEK, N. J.; DANIEL, C. R. III; SCHER, R. K. (ed.). *Scher and Daniel's nails: diagnosis, surgery, therapy*. 4. ed. Cham: Springer, 2018. p. xx–xx.

GORGAS, D. L. *et al.* Penetração de fungos no leito ungueal: análise clínica e revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 89, n. 5, p. 758–762, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142370>.

GUPCHUP, G.; ZATZ, J. Structural and physicochemical factors affecting percutaneous absorption. In: *Topical drug delivery formulations*. New York: Marcel Dekker, 1993.

HAMANN, C. R. *et al.* Association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 77, n. 1, p. 70–78, 2017.

HANEKE, E. Nail psoriasis. *Dermatologic Clinics*, v. 33, n. 3, p. 419–429, 2015.

HAUT, Richard C.; GEE, John R. Permeation of acids through the human nail plate: structural influences and implications for topical therapy. *Journal of Cosmetic Science*, v. 46, n. 3, p. 113–120, 1995.

- HAUT, Richard C.; GEE, John R. The permeation of water and other compounds through the human nail plate. *Journal of Cosmetic Science*, v. 46, n. 2, p. 75–83, 1995.
- HILTON, S.; STONE, N.; TOMLINS, P. UV-curable polymer systems for therapeutic applications to the nail. *Journal of Biomaterials Applications*, v. 33, n. 1, p. 3–14, 2018.
- HODDA, M.; PETERS, L.; TRAUNSPURGER, W. In: WILSON, M.; KAKOULI-DUARTE, T. *Nematodes as environmental indicators*. Wallingford: CABI, 2009.
- HUANG, Y. *et al.* Enhancing aqueous RAFT polymerization of conjugated microporous polymer gels. *Polymer Chemistry*, v. 26, p. 221–228, 2024.
- HUNT, P. R. The *C. elegans* model in toxicity testing. *Journal of Applied Toxicology*, v. 37, n. 1, p. 50–59, 2017.
- IORIZZO, M. *et al.* Brittle nails. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 3, n. 3, p. 138–144, 2004.
- JIANG, S. H. *et al.* Morphology control of conjugated microporous polymer networks. *Nature Communications*, v. 12, n. 2, p. 788–795, 2023.
- KERAI, V. L. *An investigation into UV-curable gel formulations for topical nail medicines*. Doctoral Thesis — University College London, 2016.
- KERAI, L. V. *et al.* UV-curable acrylate-based nail coatings. *Pharmaceutical Research*, v. 32, n. 2, p. 514–525, 2015.
- KERAI, Laxmi Valji *et al.* Two strategies to enhance ungual drug permeation from UV-cured films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 160, p. 105768, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105768>
- KIMBER, I. *et al.* Chemical allergy: translating biology into hazard characterization. *Toxicological Sciences*, v. 120, Suppl. 1, p. S238–S268, 2011.
- LANSDOWN, A. B. G. Zinc in the healing of wounds. *The Lancet*, v. 347, p. 706–707, 1996.
- LARRONDO, M. *et al.* Photocurable systems for controlled release in nail therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 130, p. 174–181, 2019.
- LEE, D. H. *et al.* The presence and localization of onychodermis: a dermal special structure of the nail unit. *Journal of Dermatological Science*, v. 41, n. 2, p. 125–131, 2006. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2005.11.002.
- LEE, D. H. *et al.* Characterization of the onychomatricoderme. *Journal of Dermatological Science*, v. 77, n. 1, p. 62–69, 2015. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.10.003.

LESSARD, P. *et al.* Mechanisms of polymerization-induced self-assembly. *Journal of Materials Chemistry A*, v. 9, n. 12, p. 4789–4797, 2021.

LEVIN, C. Y.; MAIBACH, H. I. Irritant contact dermatitis. *International Immunopharmacology*, v. 2, p. 183–189, 2002.

LI, X. *et al.* Shape-controlled synthesis of conjugated microporous polymer nanotubes. *Polymer Chemistry*, v. 16, p. 703–710, 2023.

LIU, Y. *et al.* Coating properties of UV-curable coatings based on poly(urethane-acrylate) oligomer. *Progress in Organic Coatings*, v. 143, p. 105609, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105609>.

LOCHER, P. *et al.* Alternative bioequivalent membranes for in-vitro diffusion studies on topical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 65, n. 1, p. 34–42, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.05.012>.

LOPES, Camila Porto de Oliveira. *Avaliação da permeação ungueal de substâncias ativas: barreira, formulação e eficácia*. 2017. 184 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2017.

LOPES, L. B. *et al.* Nail delivery systems. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 17, n. 6, p. 1086–1094, 2018.

LUO, Jian *et al.* Recent advances in UV-curable polyurethane acrylate coatings: synthesis, performance, and applications. *Progress in Organic Coatings*, v. 170, p. 107030, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2022.107030>.

LU, Y.; LI, Y.; ZHOU, X. Polymeric hydrogels for topical drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 324, p. 240–252, 2020.

LUFRANO, E. *et al.* UV-cured gel polymer electrolytes. *Applied Clay Science*, v. 246, 2023. DOI: 10.1016/j.clay.2023.107163.

MARTINS, Giovana Souza; SILVA, Henrique Cardoso. Formulações cosméticas sustentáveis: uma abordagem aplicada a géis fotopolimerizáveis para unhas. *Revista de Ciência e Tecnologia em Cosméticos*, v. 15, n. 2, p. 34–49, 2021.

MARTINS, Giovana Souza; SILVA, Henrique Cardoso. Uma revisão do gel curável por UV: aplicações, desempenho e desafios. *Revista de Ciência e Tecnologia em Cosméticos*, v. 15, n. 3, p. 112–128, 2021.

MAZZOLA, Camila *et al.* Alergia de contato aos acrilatos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 95, n. 2, p. 215–225, 2020.

McCLELLAND, K. P. *et al.* Semiconductor quantum dots for PET-RAFT polymerization. *ACS Macro Letters*, v. 9, p. 7–13, 2019.

MENDONÇA, I. R. S. M. Abordagem estética e tratamento clínico das onicodistrofias. In: *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu, 2004.

MIRANDA, Aline dos Santos *et al.* Formulações cosméticas para unhas. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, v. 22, n. 3, p. 55–68, 2020.

MONTEIRO, L. *et al.* Effects of heavy metals on free-living nematodes. *European Journal of Soil Biology*, v. 62, p. 1–7, 2014.

MSD MANUALS. *MSD Manual profissional*. Merck Sharp & Dohme, 2022.

MURDAN, S. Drug delivery to the nail. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 236, p. 1–26, 2002.

MURDAN, S. Enhancing nail drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 514, p. 399–406, 2016.

MUNTEANU, M.; FLORESCU, I.; DORNEANU, V. Effect of magnesium ions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 10, n. 1, p. 50–60, 2006.

NAKAMURA, R.; COSTA, M.; PAZZINI, C. Psoríase ungueal. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, p. 82–96, 2012.

NOGUEIRAS-NIETO, L. *et al.* Efficacy of nail drug delivery systems. *Current Drug Metabolism*, v. 13, p. 418–432, 2012.

OHTA, Y. *et al.* Magnesium and skin barrier repair. *Biological Trace Element Research*, v. 191, p. 309–315, 2019.

OLIVEIRA, A.; SANTOS, P. Onicomicose na infância. *Jornal de Pediatria e Dermatologia*, v. 15, n. 3, p. 132–138, 2021.

OLIVEIRA, Letícia Martins; FERREIRA, Aline Costa. Fotopolimerização na cosmetologia: fundamentos, aplicações e desafios. *Revista Brasileira de Ciências Aplicadas*, v. 12, n. 1, p. 85–101, 2020.

OLIVEIRA, R. N. *et al.* Sustainable photopolymerizable gel. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 137, p. 48636, 2020.

PACHECO, S. História dos alongamentos de unhas. 2018. Disponível em: <https://suelenpachecocursos.com.br>. Acesso em: 28 maio 2021.

PATTERSON, R. *et al.* Serine proteolytic pathway activation. *PLoS ONE*, v. 8, n. 4, 2013.

PEISER, M. *et al.* Allergic contact dermatitis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 69, p. 763–781, 2012.

PEREIRA, Yohanna Carla Alves; ALMEIDA, Gabriela Moura; SANTOS, Bruno Henrique Lopes. A química dos géis fotopolimerizáveis. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 7, n. 5, p. 192–212, 2021. DOI: <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/cosmetologia/quimica-dos-geis>.

PERUGINI, P.; SACCHI, S.; MUSITELLI, G. Nail Strain-Stress Meter NM100. *Skin*

*Research and Technology*, v. 26, n. 3, p. 422–430, 2020.

REIS, A. *et al.* Resina composta. In: *Materiais dentários diretos: dos fundamentos à aplicação clínica*. 2019.

RICHAUD, M. *et al.* Water in cosmetics and *Caenorhabditis elegans*. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 46, n. 1, p. 96–105, 2024.

RIZI, K. *et al.* A drug-in-adhesive anti-onychomycotic nail patch. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 614, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121437.

SÁNCHEZ, S. L. M. Caracterização das propriedades mecânicas de resina ortodôntica. 2012.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY – SCCS. *SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation*. 11th revision. Bruxelas: European Union, 2021.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS). Opinion on Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide (TPO). SCCS/1630/21, 2021.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS). *Addendum to the Opinion on TPO*. SCCS/1635/21, 2021.

SANABRIA-DE LA TORRE, R. *et al.* Microtopography and barrier function. *Cosmetics*, v. 11, n. 1, p. 5, 2024.

SANT'ANNA, V.; VOMMARO, R.; DE SOUZA, W. *Caenorhabditis elegans* as a model. *Experimental Parasitology*, v. 135, p. 1–8, 2013.

SANTOS, Marina Almeida dos. *Desenvolvimento de sistemas adesivos fotopolimerizáveis aplicados em unhas: caracterização físico-química e desempenho*. 2021. 112 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

SBPPC. *Diretrizes para pesquisa clínica no Brasil*. São Paulo: SBPPC, 2023.

SHEN, Jing *et al.* Performance improvement of UV-curable coatings by novel photoinitiator systems: a review. *Progress in Organic Coatings*, v. 163, p. 106578, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2021.106578>.

SILVA, Emanuel Pereira *et al.* Antifungal and antibiofilm activity of Riparin III. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 2, p. 231, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof9020231>.

SILVA, J. F. *et al.* Mineral ions and keratinocyte health. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 62, p. 126617, 2020.

SILVA, L. M. *et al.* Prevalência de onicomicose. *Revista Brasileira de Dermatologia*, v. 97, n. 2, p. 234–240, 2022.

SILVA, L. V. Nanotecnologia aplicada a polímeros. São Paulo: Instituto Senai de

Tecnologia, 2016.

SILVA, S. L. *et al.* Onicomicoses por *Candida*. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, 2020.

SINGH, N.; BAKHSHI, H.; MEYER, W. Non-isocyanate urethane-methacrylate. *RSC Advances*, v. 10, p. 44103, 2020.

SMITH, J.; KOVACS, A. Anatomy and physiology of the nail unit. In: JOHNSON, M.; PEREZ, L. (ed.). *Diseases of the nails and their management*. 5. ed. London: CRC Press, 2018. p. xx–xx.

SOCRATES, G. *Infrared and Raman characteristic group frequencies*. 3. ed. London: Wiley, 2004.

SOUSA, I. D. L.; *et al.* Investigation of nonclinical toxicity of cosmetic nail gel in *Caenorhabditis elegans* model. *Revista Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Curitiba, v. 22, n. 7, p. 1–14, 2024. DOI: 10.55905/oelv22n7-157.

SOUSA, Ivancia Donato de Luna; CORNÉLIO, Melânia Lopes; JANEIRO, Daniele Idalino; DINIZ, Margareth de Fátima Formiga Melo. Géis fotopolimerizáveis: uma alternativa eficaz para o tratamento de doenças nas unhas. In: ONE, Giselle Medeiros da Costa (Org.). *Avanços farmacêuticos no século XXI: da inteligência artificial aos compostos naturais*. João Pessoa: Editora IMEA, 2025. p. 290–322.

SOUZA, Adriano Lopes de *et al.* *Nanotecnologia aplicada a polímeros*. São Paulo: Ciência Moderna, 2021.

TOSTI, A.; PIRACCINI, B. M.; SISTI, A. Biologic therapies in nail psoriasis. *British Journal of Dermatology*, v. 160, p. 453–459, 2009.

USATINE, R.; RIOJAS, M. Diagnosis and management of contact dermatitis. *American Family Physician*, v. 82, n. 3, p. 249–255, 2010.

WALIA, R. *et al.* Permeation of antifungal agents through the human nail plate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 676–684, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.22795>.

WALTERS, K. A.; FLYNN, G. L.; MARVEL, J. R. Physicochemical characterization of the human nail. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 37, p. 771–775, 1985.

WANG, S. *et al.* Composition of peony petal fatty acids. *Plant Physiology and Biochemistry*, v. 155, p. 1–12, 2020.

WELSCH, K. *et al.* Targeting JAK/STAT signalling. *European Journal of Immunology*, v. 47, n. 7, p. 1096–1107, 2017.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki. *JAMA*, v. 310, p. 2191–2194, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

WU, W.; PARK, J.; CHOI, H. Drug delivery to nails. In: *Drug delivery devices and*

*therapeutic systems*. Cham: Springer, 2013.

WU, Yan *et al.* Optimizing the performance of sustainable UV-curable gel formulations. *Progress in Organic Coatings*, v. 174, p. 107439, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107439>.

XIONG, H.; PEARS, C.; WOOLLARD, A. Enhanced *C. elegans* platform for toxicity. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 9839, 2017.

YIN, X. J. *et al.* Safety assessment for nail cosmetics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 148, 2024.

ZAREANSHAHRAKI, F.; MANNARI, V. Sustainable UV-curable gels for drug delivery. *Journal of Polymer Science*, v. 59, n. 8, p. 510–523, 2021.

ZHANG, Wei *et al.* UV-curable coatings: performance enhancement strategies. *Progress in Organic Coatings*, v. 162, p. 106543, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2021.106543>.

ZHANG, Y. *et al.* Structural damage in *C. elegans* epidermis. *Immunity*, v. 42, n. 2, p. 309–320, 2015.

ZIRWAS, M. J. Contact dermatitis to cosmetics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 56, n. 1, p. 119–128, 2019.

## **ANEXOS / APÊNDICES**

## ANEXO I – PARECER APROVADO DO CEP

OBS: irei juntar em pdf

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA USO EM ALONGAMENTOS, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS

**Pesquisador:** Ivancia Donato de Luna Sousa

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 47645021.8.0000.5188

**Instituição Proponente:** Universidade Federal da Paraíba

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal da Paraíba

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.526.432



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Programa de Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos -**  
**DITM**

Pós-Graduanda: IVANCIA DONATO DE LUNA SOUSA

**DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO**  
**FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA USO EM ALONGAMENTOS,**  
**RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Prezado (a) senhor (a)

Esta pesquisa é sobre o **DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA USO EM ALONGAMENTOS, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS** e está sendo desenvolvido pela aluna Ivancia Donato de Luna Sousa do Curso de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba sob a **orientação da professora Dra. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz** e co-orientação da professora Dra. Melânia Lopes Cornélio está norteado pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e aprovado pelo comitê de ética da UFPB através do **Número do Parecer: 6.526.432**. Este trabalho tem por objetivo desenvolver uma formulação de um compósito fotopolimerizável, como adjunto de benefício de tratar unhas frágeis e/ou roídas, avaliar a percepção dos consumidores diante de suas características sensoriais e bem como sua aceitabilidade no mercado. A finalidade deste trabalho é contribuir para o entendimento dos atributos sensoriais como gostos, preferência e

opiniões dos consumidores acerca do produto desenvolvido. Solicitamos a sua colaboração para responder a entrevista e se apto, participar de uma análise sensorial para aplicação do produto sobre as unhas a serem tratadas, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de cosmético e saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Durante o decorrer da entrevista e da análise sensorial, caso o (a) senhor (a) venha a sentir-se constrangido a responder alguma pergunta ou a não querer proceder com o teste sensorial, é possível não responder ou deixar o local sem qualquer prejuízo. 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 pelos pesquisadores. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificações na assistência que vem recebendo na Instituição. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

#### **Procedimento do Teste *in vivo***

| <b>Período de Avaliação</b>                         | <b>Tarefa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primeira Semana (1º dia)</b>                     | Entregar aos voluntários o TCLE, explicando o procedimento do estudo a ser realizado.<br>Realizar teste na unha do dedo mínimo do voluntário para verificar possíveis alergias.<br>Caso não apresente alergia passamos para o próximo passo.<br>Avaliar as unhas das duas mãos com equipamento para verificar as condições dela sem adição de nenhum produto. Depois aplicar o controle nas unhas da mão esquerda e nas unhas da mão direita aplicar o compósito em estudo. |
| <b>Segunda Semana (7º dias)</b>                     | Avaliar as unhas dos voluntários com equipamento e anotar os dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Terceira a quinta semana<br/>(14º a 21 dias)</b> | Avaliar as unhas já sem o compósito com equipamento e anotar os dados. Aplicar o Relatório sensorial com os pacientes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### **Contato do Pesquisador Responsável:**

Caso necessite de maiores informações sobre a presente pesquisa, fazer contato com:

Ivancia Donato de Luna Sousa

Telefone e Whatsapp: (83) 988125317

Email: ivanciadr@gmail.com

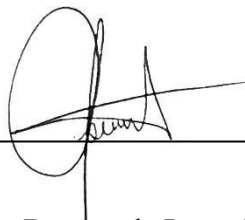
OU

**Comitê de Ética em Pesquisa do HULW/UFPB**

**Castelo Branco / Campus I – Rua Stanislaw Eloy, 585**

**Fone: (83) 3216-7042**

Atenciosamente,



Ivancia Donato de Luna Sousa  
Pesquisador Responsável

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** MARGARETH DE FATIMA FORMIGA MELO DINIZ  
Data: 07/03/2025 17:16:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz  
Pesquisadora Orientadora



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Melânia Lopes Cornélio  
Pesquisadora Co- orientadora

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

\_\_\_\_\_  
Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Testemunha

## ANEXO III – FICHA DE ANAMNESE



### UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Orientação da Profª. Drª.: Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz

Co-orientação da Profª. Drª.: Melânia Lopes Cornélio

Pós-Graduanda: IVANCIA DONATO DE LUNA SOUSA

### DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO FOTOPOLIMERIZÁVEL PARA USO EM ALONGAMENTOS, RECUPERAÇÃO E TRATAMENTO DAS UNHAS

#### Ficha e ANAMNESE de Procedimento

Ficha Nº.: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_ Est.Civil: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Tipo de meia: \_\_\_\_\_ Tipo de calçado que mais usa: \_\_\_\_\_

Anamnese 1. Já fez alguma cirurgia nos membros inferiores? ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

2. Pratica Algum Esporte? ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

3. Toma Algum Medicamento? ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

4. Está Grávida? ( ) Sim ( ) Não

5. Sensibilidade à Dor: ( ) Muita ( ) Suportável ( ) Pouca ( ) Nenhuma

6. Possui: ( ) Marca passo ou pinos ( ) Pressão Alta ( ) Convulsões ( ) Antecedentes cancerígenos ( ) Diabetes ( ) Problemas Circulatórios

**Observações Profissionais:**

Observação clínica: (Normal / Pálido / Cianótico / Com Edema)

MD: \_\_\_\_\_ ME: \_\_\_\_\_ PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

Patologias Dermatológicas

MD: \_\_\_\_\_ ME: \_\_\_\_\_ PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

Patologias Ungueais Presentes:

MD: \_\_\_\_\_ ME: \_\_\_\_\_ PD: \_\_\_\_\_ PE: \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

1- \_\_\_\_\_

2- \_\_\_\_\_

3- \_\_\_\_\_

4- \_\_\_\_\_

5- \_\_\_\_\_

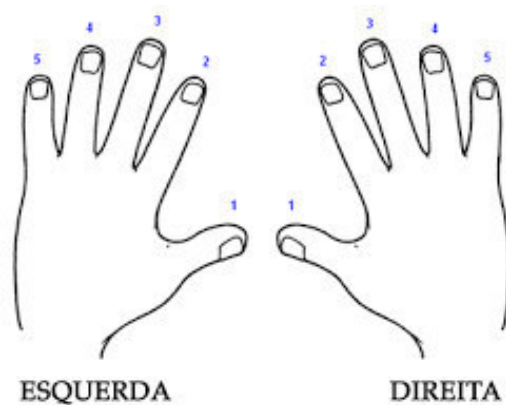
6- \_\_\_\_\_

7- \_\_\_\_\_

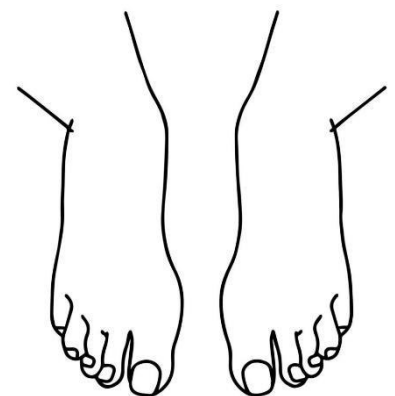
8- \_\_\_\_\_

9- \_\_\_\_\_

10- \_\_\_\_\_

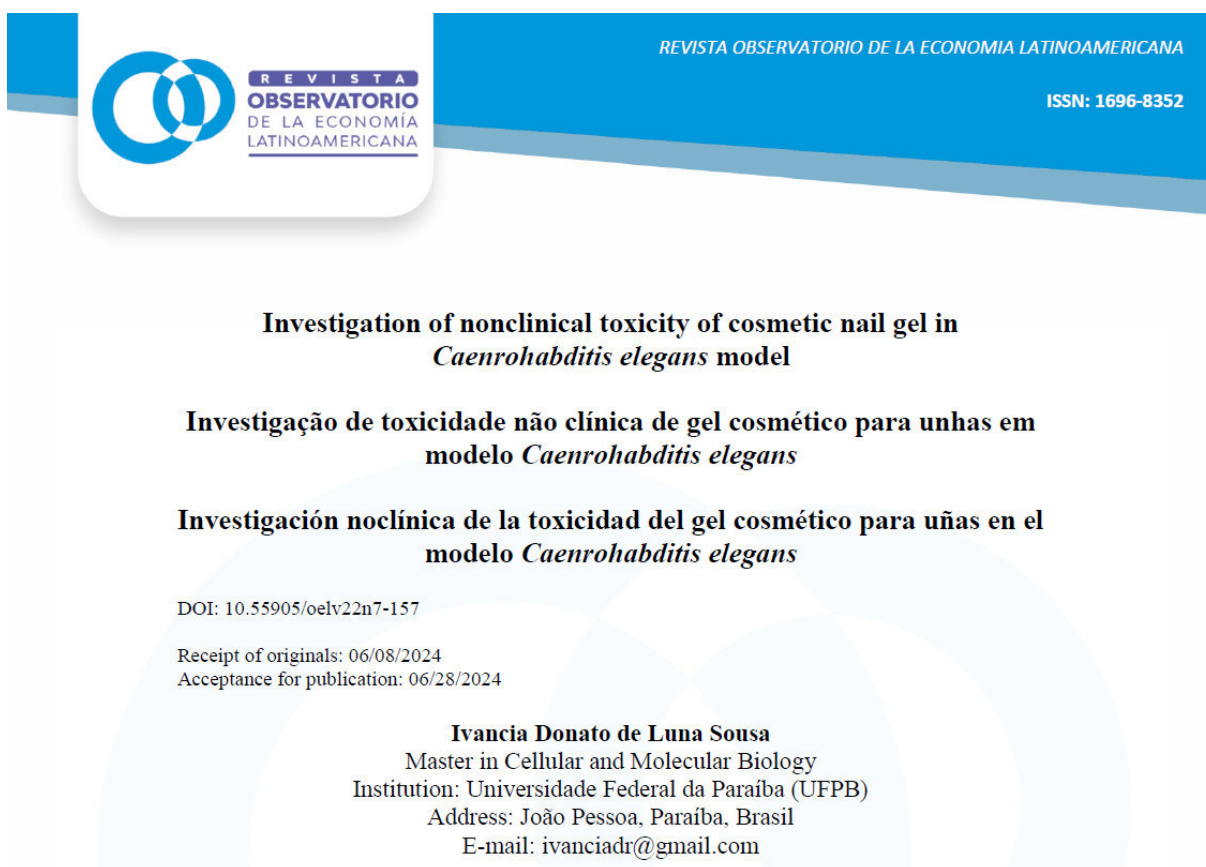


DIREITO ESQUERDO



| DATA | PROCEDIMENTO | RETORNO | ASSINATURA |
|------|--------------|---------|------------|
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |
|      |              |         |            |

## ANEXO IV – ARTIGO PUBLICADO



GÉIS FOTOPOLIMERIZÁVEIS: UMA ALTERNATIVA EFICAZ  
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NAS UNHAS

**CAPÍTULO 14**

**GÉIS FOTOPOLIMERIZÁVEIS: UMA  
ALTERNATIVA EFICAZ PARA O  
TRATAMENTO DE DOENÇAS NAS UNHAS**

Ivancia Donato de Luna SOUSA<sup>1</sup>

Melânia Lopes CORNÉLIO<sup>2</sup>

Daniele Idalino JANEIRO<sup>3</sup>

Margareth de Fátima Formiga Melo DINIZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - DITM, UFPB;

<sup>2</sup> Co-orientadora/Professora do Departamento de Engenharia Química- CT-UFPB

<sup>3</sup> Co-orientadora/ Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas-CCS-UFPB;

<sup>4</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Ciências Farmacêutica- CCS-UFPB.

E-mail para correspondência: ivanciadr@gmail.com

## ANEXO VI – ARTIGO SUBMETIDO

### European Journal of Pharmaceutical Sciences

**Development and characterization of photopolymerizable composites for ungual application: Microstructural distribution of functional ionic charges and comparative physicochemical and microbiological evaluation with a commercial formulation**

--Manuscript Draft--

|                              |                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Manuscript Number:           |                                                                         |
| Article Type:                | Research Paper                                                          |
| Keywords:                    | photocurable gel; nail plate; magnesium sulfate; SEM; DSC; TGA; UV-Vis. |
| Corresponding Author:        | Ivancia Donato<br>Paraíba Federal University<br>BRAZIL                  |
| First Author:                | Ivancia Donato                                                          |
| Order of Authors:            | Ivancia Donato                                                          |
|                              | Walcyranson da Silva Rocha                                              |
|                              | Kelly Gomes da Silva                                                    |
|                              | Daniele Janebro                                                         |
|                              | Melânia Cornélio                                                        |
|                              | Margareth de Melo Diniz                                                 |
|                              | Lilian dos Santos                                                       |
|                              | Sandro Torres                                                           |
| Manuscript Region of Origin: | BRAZIL                                                                  |