



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# MODELOS MIMÉTICOS DA UNHA UTILIZADOS PARA O ESTUDO DA PERMEABILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS EM ONICOMICOSSES

[Mimetic nail models for studying the permeability of bioactive compounds in  
onychomycoses]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Samuel Bastos Soares

Orientadores:

Doutora Carla Martins Lopes

Doutora Marlene Susana Dionísio Lúcio

Setembro 2025







**MODELOS MIMÉTICOS DA UNHA UTILIZADOS PARA O  
ESTUDO DA PERMEABILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS  
EM ONICOMICOSSES**

[Mimetic nail models for studying the permeability of bioactive compounds in  
onychomycosis]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Samuel Bastos Soares

Orientadores:

Doutora Carla Martins Lopes

Doutora Marlene Susana Dionísio Lúcio

Setembro 2025



*“Não sou nada. Nunca serei nada. Não posso querer ser nada. À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”*

*Fernando Pessoa*



## **Agradecimentos**

O ciclo que se encerra brevemente não é apenas um simples término de uma fase da minha vida. Não existem bem as palavras certas para descrever as emoções, lembranças e aprendizagens que vivi ao longo destes últimos 5 anos de universitário.

Um agradecimento inicial à entidade acolhedora deste belo percurso acadêmico, Universidade Fernando Pessoa, por me ter proporcionado sempre as melhores condições para poder seguir o sonho que ambicionava. Desde a amabilidade dos funcionários que a frequentam à competência e sabedoria de todos os docentes que se cruzaram no meu caminho. Todos os conhecimentos e capacidades que adquiri, sejam académicos ou sobre a vida, são fruto de um trabalho que por vezes não é reconhecido e devidamente valorizado.

Não menos importante e com uma dedicatória especial, um agradecimento à minha orientadora, Doutora Carla Martins Lopes, pelo trabalho e dedicação incansável ao longo deste percurso. A professora acreditou em mim quando eu não acreditava. Aprendi consigo que para atingir algum objetivo não basta querer. É preciso acreditar e lutar sempre por aquilo que ambicionamos alcançar. A sua exigência e sabedoria tornam-na diferente. Jamais esquecerei os seus ensinamentos e levá-los-ei para toda a vida.

Agradeço também à minha coorientadora, Doutora Marlene Susana Dionísio Lúcio, pela amabilidade e empatia que sempre transmitiu ao longo desta fase, demonstrando-se disponível para o que fosse preciso.

Aos meus pais e à minha namorada, um enorme agradecimento por terem feito parte desde o começo até ao final deste ciclo pois, para além de terem estado comigo no topo, onde partilhamos momentos felizes e emocionante, também estiveram comigo sempre quando eu mais precisei. Nunca me deixaram cair. Sempre foram o meu porto seguro. Sem a vossa presença, incansavelmente ao meu lado, seria impossível atingir tudo aquilo que para mim simboliza muito.

Aos meus familiares, nomeadamente aos que já não estão cá presentes, agradeço infinitamente por terem acreditado sempre em mim e demonstrarem o todos os dias um orgulho enorme em mim. Estarão sempre comigo em toda a minha vida. Sempre.

Aos meus amigos, um agradecimento por todos os bons momentos de descontração, alegria e boa disposição que passamos juntos ao longo desta jornada. Sem esquecer toda o apoio e partilha essenciais para me confortar.

A conclusão desta fase é simplesmente o fim do início de uma vida que tenho pela frente. Lembrar-me-ei sempre do início, onde tudo começou, e levarei sempre comigo o ensinamento de que é mais difícil traçar o percurso sozinho e é tão mais fácil se estivermos rodeados das pessoas que nos amam e que nos tornam alguém melhor.

## Resumo

A unha humana (placa ungueal) é uma estrutura lamelar, composta maioritariamente por queratina, que desempenha funções de proteção e sensoriais, para além de um relevante papel estético. A sua baixa permeabilidade representa um desafio significativo no tratamento de patologias locais, como a onicomicose. Esta infeção fúngica crónica, causada predominantemente por fungos dermatófitos do género *Trichophyton*, é a doença ungueal mais frequente a nível global, com uma prevalência estimada de 5,5%, afetando sobretudo pessoas de idade avançada e indivíduos adultos do género masculino. As principais manifestações clínicas da onicomicose são a descoloração, o espessamento da unha, podendo levar a dor e desconforto significativo. Um diagnóstico com base na observação clínica, testes micológicos e diferenciais permite uma identificação mais detalhada do agente etiológico em causa. As opções terapêuticas, orais e tópicos, apresentam limitações importantes, como o risco de toxicidade sistémica e a baixa eficácia, respetivamente, devido à barreira imposta pela própria unha. A investigação de novas estratégias terapêuticas para aplicação tópica é, contudo, limitada pela escassez e as limitações de modelos experimentais, como os modelos *ex-vivo* e animais, que mimetizem fielmente as propriedades da unha humana. Neste contexto, esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão crítica dos modelos miméticos da unha desenvolvidos até à data, explorando o seu potencial como plataformas alternativas para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos, visando a otimização da terapêutica da onicomicose.

**Palavras-chave:** unha, onicomicose, terapêutica, modelo mimético, permeação



## **Abstract**

The human nail (nail plate) is a lamellar structure, composed mainly of keratin, which performs protective and sensory functions, in addition to playing an important aesthetic role. Its low permeability poses a significant challenge in the treatment of local pathologies, such as onychomycosis. This chronic fungal infection, caused predominantly by dermatophyte fungi of the genus *Trichophyton*, is the most common nail disease worldwide, with an estimated prevalence of 5.5%, affecting mainly elderly people and adult males. The main clinical manifestations of onychomycosis are discoloration and thickening of the nail, which can lead to significant pain and discomfort. A diagnosis based on clinical observation, mycological and differential tests allows for a more detailed identification of the causative agent. Oral and topical therapeutic options have important limitations, such as the risk of systemic toxicity and low efficacy, respectively, due to the barrier imposed by the nail itself. However, research into new therapeutic strategies for topical application is limited by the scarcity and limitations of experimental models, such as *ex vivo* and animal models, which attempt to faithfully mimic the properties of the human nail. In this context, this dissertation aims to conduct a critical review of the nail mimetic models developed to date, exploring their potential as alternative platforms for studying the permeability of bioactive compounds, with a view to optimising the treatment of onychomycosis.

**Keywords:** nail, onychomycosis, therapy, mimetic model, permeation



# Índice Geral

Resumo .....	xi
Abstract.....	xiii
Índice de Figuras .....	xxi
Índice de Tabelas .....	xxiii
Lista de Abreviaturas, Siglas, Símbolos Químicos ou Acrónimos.....	xxv
1. Introdução .....	1
2. A Unha Humana .....	3
2.1. Embriologia e Desenvolvimento .....	3
2.2. Anatomia .....	3
2.2.1. Placa Ungueal.....	4
2.2.2. Prega Proximal .....	5
2.2.3. Cutícula .....	5
2.2.4. Lúnula.....	6
2.2.5. Matriz Ungueal.....	6
2.2.6. Leito Ungueal (Leito da Unha) .....	6
2.2.7. Hiponíquio.....	7
2.2.8. Vascularização e Inervação .....	7
2.3. Função .....	7
3. Onicomicose .....	9
3.1.1. Onicomicose Subungueal Distal Lateral .....	10
3.1.2. Onicomicose Subungueal Proximal .....	10
3.1.3. Onicomicose Superficial Branca .....	11
3.1.4. Onicomicose <i>Endonyx</i> .....	12
3.1.5. Onicomicose Distrófica Total .....	13
3.1.6. Onicomicose de Padrão Misto.....	13
3.1.7. Onicomicose Secundária .....	13
3.2. Epidemiologia.....	14

3.3. Fatores de Risco .....	14
3.3.1. Fatores Não Modificáveis .....	15
3.3.1.1. Idade .....	15
3.3.1.2. Predisposição Genética .....	15
3.3.1.3. Género .....	16
3.3.2. Fatores Ambientais e Comportamentais .....	16
3.3.3. Fatores Sistémicos.....	17
3.4. Diagnóstico.....	17
3.4.1. Exame Físico .....	17
3.4.2. Dermatoscopia.....	18
3.4.3. Análise Laboratorial.....	18
3.4.3.1. Microscopia Direta com KOH .....	19
3.4.3.2. Exame Cultural.....	19
3.4.3.3. Biologia Molecular.....	20
3.4.3.4. Histopatologia .....	20
4. Tratamento.....	21
4.1. Vias da Administração.....	21
4.1.1. Tratamento Oral (Sistémico).....	21
4.1.2. Tratamento Tópico .....	21
4.2. Fármacos Antifúngicos.....	22
4.2.1. Uso Oral .....	22
4.2.1.1. Griseofulvina .....	22
4.2.1.2. Azóis.....	22
4.2.1.3. Alilaminas (Terbinafina).....	22
4.2.2. Uso tópico .....	23
4.2.2.1. Amorolfina .....	23
4.2.2.2. Ciclopirox.....	23
4.2.2.3. Azóis.....	23
4.2.2.4. Tavaborol .....	24
4.3. Terapias Adjuvantes e Dispositivos para Melhorar a Entrega do Fármaco .....	24
4.3.1. Métodos Mecânicos.....	24
4.3.1.1. Abrasão e Desbridamento Ungueal.....	24
4.3.1.2. Avulsão Ungueal .....	24

4.3.2. Métodos Químicos .....	25
4.3.2.1. Água .....	25
4.3.2.2. Amaciadores da Unha .....	25
4.3.2.3. Enzimas Queratinolíticas.....	25
4.3.2.4. Agentes Desestabilizadores das Ligações Dissulfeto.....	25
4.3.3. Métodos Físicos.....	26
4.3.3.1. Iontoforese.....	26
4.3.3.2. Terapia Laser.....	26
4.3.3.3. Terapia Fotodinâmica.....	26
4.3.3.4. Ultrassons .....	26
5. Fatores que Influenciam a Permeação Transungueal .....	27
5.1. Fatores Relacionados com a Unha (Barreira).....	27
5.1.1. Estrutura, Composição e Espessura .....	27
5.1.2. Conteúdo Hídrico e Hidratação .....	27
5.1.3. Estado da Unha.....	27
5.2. Fatores Relacionados com o Fármaco .....	28
5.2.1. Peso Molecular.....	28
5.2.2. Carga Iônica de Superfície .....	28
5.2.3. Efeito da Polaridade .....	28
5.2.4. Ligação à Queratina .....	29
5.3. Fatores Relacionados com a Formulação (Veículo).....	29
5.3.1. Tipo de Veículo e Excipientes .....	29
5.3.2. Grau de Ionização.....	29
6. Modelos de Unhas Miméticas e Estudos de Permeação.....	31
6.1. Casco de Bovino.....	31
6.1.1. Vantagens .....	31
6.1.2. Desvantagens.....	31
6.1.3. Resultados de Estudos.....	31
6.1.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação .....	31
6.1.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas.....	32
6.1.3.3. Eficácia de Sistemas Inovadores de Entrega.....	32
6.1.3.4. Avaliação da Atividade Antifúngica .....	33

6.2. Casco de Suíno .....	37
6.2.1. Vantagens .....	37
6.2.2. Desvantagens.....	37
6.2.3. Resultados de Estudos.....	37
6.2.3.1. Terapias Adjuvantes e Dispositivos para Melhorar a Entrega do Fármaco	37
6.2.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas.....	37
6.2.3.3. Avaliação da Atividade Antifúngica .....	37
6.3. Unha Humana .....	40
6.3.1. Vantagens .....	40
6.3.2. Desvantagens.....	40
6.3.3. Resultados de Estudos.....	40
6.3.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação .....	40
6.3.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas.....	40
6.3.3.3. Avaliação da Atividade Antifúngica .....	41
6.4. Modelos Sintéticos (Polímeros) .....	43
6.4.1. Vantagens .....	43
6.4.2. Desvantagens.....	43
6.4.3. Resultados de Estudos.....	43
6.4.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação .....	43
6.4.3.2. Avaliação da Atividade Antifúngica .....	43
6.5. Modelos baseados em Queratina Purificada.....	46
6.5.1. Vantagens .....	46
6.5.2. Desvantagens.....	46
6.5.3. Resultados de Estudos.....	46
6.5.3.1. Comparação entre Formas Farmacêuticas.....	46
6.5.3.2. Avaliação da Atividade Antifúngica .....	46
6.6. Modelos Tridimensionais (3D).....	49
6.6.1. Vantagens .....	49
6.6.2. Desvantagens.....	49
6.6.3. Resultados de Estudos.....	49
6.7. Modelos Computacionais .....	49
6.7.1. Vantagens .....	49
6.7.2. Desvantagens.....	49

6.7.3. Resultados de Estudos.....	50
7. Conclusão .....	51
8. Referências Bibliográficas.....	51



## Índice de Figuras

Figura 1 - Anatomia da Unha .....	4
Figura 2 - Onicomicose Subungueal Distal Lateral (DLSO) .....	10
Figura 3 - Onicomicose Subungueal Proximal (PSO).....	11
Figura 4 - Onicomicose Superficial Branca (SWO).....	12
Figura 5 - Onicomicose Endonyx (EO).....	12
Figura 6 - Onicomicose Distrófica Total (TDO) .....	13



## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em casco de bovino ....	34
Tabela 2 - Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em casco de suíno .....	39
Tabela 3 - Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em unha humana .....	42
Tabela 4 - Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em filmes de queratina reconstituída .....	45
Tabela 5 - Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em filmes de queratina purificada .....	48



## **Lista de Abreviaturas, Siglas, Símbolos Químicos ou Acrônimos**

**CIM** – Concentração Mínima Inibitória

**DLSO** – Onicomicose Subungueal Distal Lateral (do inglês, *Distal and Lateral Subungual Onychomycosis*)

**EO** – Onicomicose *Endonyx* (do inglês, *Endonyx Onychomycosis*)

**H&E** – Hematoxilina-Eosina

**HLA** – Antígeno Leucocitário Humano (do inglês, *Human Leukocyte Antigen*)

**KOH** – Hidróxido de Potássio

**MHC** – Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês, *Major Histocompatibility Complex*)

**MPO** – Onicomicose de Padrão Misto (do inglês, *Mixed Pattern Onychomycosis*)

**PAS** – Ácido Periódico de *Schiff* (do inglês, *Periodic Acid-Schiff*)

**PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*)

**PEG 400** – Polietilenoglicol 400

**PSO** – Onicomicose Subungueal Proximal (do inglês, *Proximal Subungual Onychomycosis*)

**SO** – Onicomicose Secundária (do inglês, *Secondary Onychomycosis*)

**SWO** – Onicomicose Superficial Branca (do inglês, *Superficial White Onychomycosis*)

**TDO** – Onicomicose Total Distrófica (do inglês, *Totally Dystrophic Onychomycosis*)

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana



## 1. Introdução

A onicomicose, também conhecida como *tinea unguium*, é a doença infecciosa crônica mais prevalente do aparelho ungueal, com uma prevalência global estimada de 5,5%. Esta doença é responsável por cerca de 90% dos casos de infecções que afetam a unha do pé (Barac et al., 2024). A forma clínica mais prevalente é a Onicomicose Subungueal Distal Lateral (DLSO, do inglês, *Distal and Lateral Subungual Onychomycosis*), caracterizada por descoloração, espessamento da lâmina ungueal (i.e. hiperqueratose) e separação da unha do seu leito (i.e. onicolise) (Gupta et al., 2020).

A onicomicose afeta sobretudo homens com idade igual ou superior a 65 anos, com uma probabilidade 2,1 vezes superior de desenvolver a doença em comparação com as mulheres (Gupta et al., 2022). Outros fatores de risco incluem a diabetes, a obesidade, estados de imunocomprometimento e hábitos comportamentais, como o tipo de calçado utilizado (Bermudez et al., 2023).

Quanto à etiologia, a onicomicose é causada por três grupos de fungos: dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. Os dermatófitos são os agentes etiológicos predominantes, sendo responsáveis por cerca de 90% de todos os casos (Gupta et al., 2020).

O tratamento da onicomicose constitui um desafio clínico relevante, sendo as abordagens terapêuticas divididas em sistêmicas (administração por via oral) e tópicos (aplicação local). Os antifúngicos sistêmicos, como a terbinafina e o itraconazol, são indicados quando outras estratégias se revelam ineficazes ou inapropriadas. Apesar da sua maior eficácia, o tratamento sistêmico apresenta limitações relevantes, nomeadamente o risco de efeitos adversos graves e de interações medicamentosas, necessitando de monitorização (Gupta et al., 2022). Por outro lado, o tratamento tópico, embora mais seguro, apresenta uma eficácia terapêutica limitada, requerendo períodos de tratamento mais longos. O principal obstáculo à eficácia do tratamento tópico é a baixa permeabilidade dos fármacos através da densa placa ungueal, uma estrutura composta por uma matriz de filamentos de queratina fortemente reticulados que atua como uma barreira física e química protetora. A crescente ocorrência de resistências aos fármacos antifúngicos e as frequentes recidivas da doença agravam este cenário, tornando a onicomicose uma preocupação de saúde pública (Barac et al., 2024).

Face a estes desafios, é imperativo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a onicomicose. Estas incluem não só a descoberta de novos compostos antifúngicos, mas também a otimização de formulações tópicas existentes, nomeadamente através do uso de promotores de permeação que facilitem a entrega do fármaco no local da infeção. A avaliação da eficácia destas formulações depende criticamente da utilização de modelos experimentais que mimetizem de forma fidedigna a composição e as propriedades da unha humana, uma vez que os modelos tradicionais, como unhas de cadáver humano ou modelos animais, apresentam limitações significativas de disponibilidade, variabilidade e relevância fisiológica.

Neste contexto, esta dissertação tem como objetivo constituir uma revisão da literatura sobre os modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos, com ênfase nos resultados de permeação de diferentes antifúngicos. Pretende-se ainda discutir as vantagens e limitações desses modelos, bem como o seu potencial futuro como plataformas experimentais. Para a elaboração do trabalho, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com base em artigos publicados entre 2010 e 2024. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Pubmed e Elsevier, resultando na análise de 62 artigos.

## **2. A Unha Humana**

### **2.1. Embriologia e Desenvolvimento**

Os anexos cutâneos são componentes da pele que derivam da derme e da epiderme, sendo estes, os pelos, as unhas e as glândulas sudoríparas e sebáceas, cuja morfologia e função os distinguem (Yousef et al., 2025).

O desenvolvimento embrionário da unha inicia-se no primeiro trimestre da gravidez, sendo visível a partir das 8 semanas de gestação, com o surgimento de uma pequena crista na ponta dos dedos. Subsequentemente, pela 9ª semana de gestação, forma-se o campo ungueal, caracterizado pelo aparecimento de um espessamento do epitélio delimitado por sulcos proximal, lateral e distal (Munteanu et al., 2021). No início do segundo trimestre, pela 13ª semana, o campo ungueal já se encontra bem definido (Cammass et al., 2024). Pelas 14 semanas, começa a formar-se a prega proximal e, após 16 semanas de gestação, já se reconhece a unidade ungueal básica. Por volta dos 5 meses de gestação (20 semanas), a placa ungueal formada cobre totalmente o leito ungueal. Este processo culmina numa estrutura madura, rígida e em constante crescimento, otimizada para funções de proteção (Johnson et al., 2025).

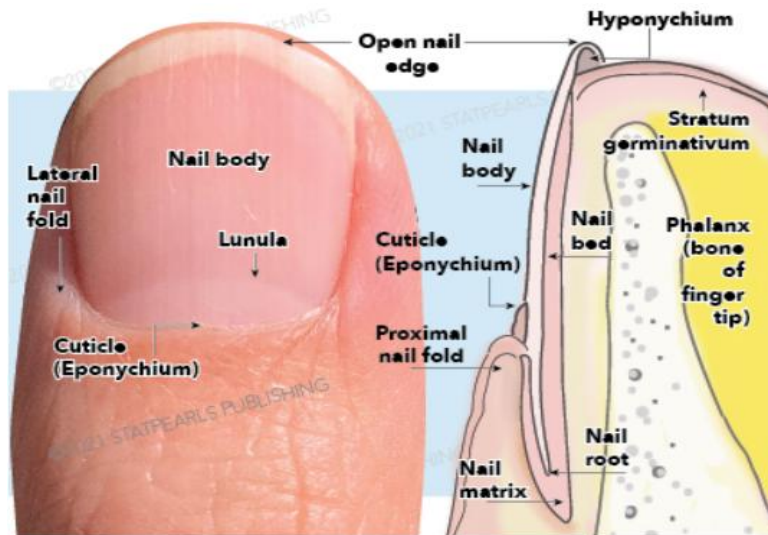
### **2.2. Anatomia**

O conhecimento da anatomia da unha humana é fundamental para compreender a sua fisiologia e a fisiopatologia das suas diversas afeções.

A unha humana é constituída pela placa ungueal e pelos tecidos moles envolventes, também designados por tecidos periungueais, que incluem a prega proximal, a cutícula, a lúnula, a matriz ungueal, o leito da unha e o hiponíquio, sendo estes fundamentais para a sustentação da própria unha. Para além disso, o sistema ungueal é também inervado e composto por uma rede vascular ao longo da sua estrutura (Johnson et al., 2025).

## Figura 1

### Anatomia da Unha



Nota. Adaptado de “Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Nails”, de C. Johnson, M. A. Sinkler e J. Schmieder, 2023, p.7. Copyright 2025 da editora.

#### 2.2.1. Placa Ungueal

A placa ungueal (ou lâmina ungueal) é a estrutura mais proeminente do aparelho ungueal e representa o desafio central no tratamento tópico da onicomicose. Trata-se de uma estrutura rígida, translúcida e ligeiramente convexa, composta por cerca de 25 camadas de corneócitos (células anucleadas e achatadas) fortemente compactados e aderidos entre si (Cammass et al., 2024; Johnson et al., 2025).

Embora partilhe uma origem comum com o estrato córneo da pele, a sua composição química e organização estrutural únicas fazem dela uma barreira significativamente mais eficaz. As propriedades de resistência e baixa permeabilidade da placa ungueal devem-se, sobretudo, à sua composição química. A placa ungueal é predominantemente constituída por queratina (cerca de 80%), uma proteína fibrosa com uma concentração excecionalmente elevada do aminoácido cisteína. Esta abundância de cisteína permite a formação de inúmeras ligações dissulfeto que entrecruzam as fibras de queratina, conferindo à unha uma rigidez e resistência muito superiores às da queratina da epiderme (Yousef et al., 2025).

O segundo componente é a água (10-20%), que atua como plastificante, garantindo a flexibilidade da unha; no entanto, o seu estado de hidratação influencia diretamente a permeabilidade a fármacos. Por fim, em contraste com o estrato córneo, a placa ungueal

possui um teor de lípidos muito baixo (0,1-1%), o que limita a passagem de substâncias lipófilas e a torna uma barreira eficaz tanto para compostos hidrófilos (repelidos pela queratina densa) como lipófilos (sem uma via lipídica para a difusão) (Cammass et al., 2024).

Para além da composição química, a organização estrutural da placa ungueal é heterogénea e complexa, consistindo em três camadas distintas, originadas em diferentes zonas da matriz ungueal (Cammass et al., 2024).

- Camada Dorsal: É a camada mais externa, fina e dura. É densamente compactada e possui a maior concentração de ligações dissulfeto, sendo a principal responsável pela proteção contra agressões externas;
- Camada Intermédia: Constitui a maior parte da espessura da unha (cerca de 75%). É ligeiramente mais macia e menos densa que a camada dorsal, conferindo volume e robustez à estrutura;
- Camada Ventral: É a camada mais interna e fina, que adere ao leito ungueal. É a mais mole das três camadas, facilitando a forte adesão entre a placa e os tecidos subjacentes.

Em suma, a combinação de uma composição química rica em queratina fortemente reticulada e uma estrutura física multilaminar e densa solidifica o estatuto da placa ungueal como uma barreira biológica excepcional. É precisamente esta eficácia como barreira protetora que representa o maior obstáculo à chegada de fármacos antifúngicos ao local da infeção, justificando a necessidade de desenvolver e avaliar formulações inovadoras com recurso a modelos que mimetizem as suas complexas propriedades.

### 2.2.2. Prega Proximal

As pregas ungueais são estruturas de tecido mole, localizadas nas regiões periungueais, que protegem as bordas laterais e proximais da placa ungueal, proporcionando maior fixação à unidade ungueal (Queirós et al., 2022). A prega ungueal proximal é responsável por proteger a matriz da unha de possíveis lesões e contra a ação da radiação ultravioleta (Johnson et al., 2025).

### 2.2.3. Cutícula

A cutícula (ou eponíquio) corresponde a uma camada de tecido morto e transparente que se estende a partir da parte inferior da prega ungueal proximal, crescendo aderida à

superfície da placa ungueal (Yousef et al., 2025). Juntamente com a prega proximal forma uma barreira que impede a entrada de agentes patogénicos, irritantes e contaminantes, protegendo a matriz da unha contra infeções e inflamações (Johnson et al., 2025).

#### 2.2.4. Lúnula

A lúnula é a estrutura esbranquiçada em forma de meia-lua visível na base da unha, correspondendo à porção distal e visível da matriz ungueal. O seu aspeto opaco, ao contrário com a translucidez do resto da placa ungueal, deve-se ao facto das suas células estarem parcialmente queratinizadas. Estas células ainda retêm os núcleos, o que provoca a dispersão da luz e impede a visualização do leito ungueal vascularizado subjacente (Yousef et al., 2025).

#### 2.2.5. Matriz Ungueal

A matriz ungueal é o epicentro da produção da unha (oniogénese) e a estrutura mais crítica para a sua integridade. Trata-se de um epitélio germinativo altamente especializado, localizado profundamente sob a prega ungueal proximal (Johnson et al., 2025). Esta é responsável pela proliferação de células (onicoqueratinócitos) que se diferenciam, compactam e queratinizam para formar a placa ungueal.

Esta diferenciação funcional é fundamental para a estrutura final da placa ungueal:

- Matriz Proximal (a parte mais profunda): É responsável pela produção da camada superficial (dorsal) da placa ungueal. Esta camada é a mais dura e densa, conferindo à unha a sua principal resistência.
- Matriz Distal (a parte visível como lúnula): Origina as camadas intermédias e mais profunda (ventral) da placa, que são mais macias e garantem a sua adesão ao leito ungueal (Queirós et al., 2022).

Uma vez que a matriz é a única responsável pela formação da placa ungueal, a sua integridade é crucial. Traumas, cirurgias ou doenças que afetem a matriz podem provocar alterações permanentes na forma, espessura ou textura da unha, condição designada de distrofia ungueal (Yousef et al., 2025). Portanto, a sua proteção pela prega ungueal proximal e pela cutícula é de extrema importância.

#### 2.2.6. Leito Ungueal (Leito da Unha)

O leito ungueal é o tecido mole e vascularizado que se estende distalmente à lúnula e sobre o qual a placa ungueal repousa. A sua principal função é a de ancorar firmemente a

placa ungueal através de uma interface única de cristas epidérmicas longitudinais que se interligam com sulcos complementares na face ventral da unha. Esta forte adesão é vital para a estabilidade do aparelho ungueal. Em condições normais, o leito ungueal não produz queratina. Contudo, em situações patológicas como a onicólise (descolamento da unha do leito ungueal) ou após a perda da placa ungueal, o leito da unha pode iniciar um processo de queratinização que atua como mecanismo de proteção (Johnson et al., 2025).

#### 2.2.7. Hiponíquio

O hiponíquio é a porção de epiderme espessada localizada distalmente ao leito ungueal, sob a borda livre da placa ungueal. A sua função primordial é a de formar uma barreira impermeável que protege o leito ungueal contra a invasão de microrganismos e outros contaminantes externos, constituindo a primeira linha de defesa nessa região (Munteanu et al., 2021).

#### 2.2.8. Vascularização e Inervação

O aparelho ungueal é dotado de uma rede vascular e nervosa rica e complexa, essencial para a sua nutrição, crescimento e função sensorial. A vascularização é garantida, principalmente, pelas artérias digitais, que formam arcadas anastomóticas (interligadas) para assegurar um fluxo sanguíneo constante e robusto, mesmo sob pressão, como ao segurar um objeto. Este suprimento sanguíneo abundante nutre a matriz, o leito e os tecidos circundantes, sendo fundamental para a atividade metabólica da oniogénese (Queirós et al., 2022). A visível cor rosada do leito ungueal deve-se precisamente a esta densa rede de capilares.

A inervação do aparelho ungueal é igualmente densa, embora a placa ungueal em si seja desprovida de nervos. Os tecidos moles adjacentes, como o leito ungueal, a matriz e as pregas laterais, são ricamente inervados por terminações nervosas sensoriais. Essa densa inervação garante elevada sensibilidade tátil na ponta dos dedos e explica a dor intensa associada a traumas ou patologias do aparelho ungueal (Johnson et al., 2025).

### 2.3. Função

A unidade ungueal, tanto as das mãos como as dos pés, mais do que um simples anexo cutâneo, desempenha um conjunto de funções vitais e sofisticadas. A sua principal função é a de proteção da falange distal e dos tecidos moles subjacentes contra traumas e infeções. Adicionalmente, a unha atua como uma estrutura de contrapressão para a polpa do dedo, o que aumenta a destreza e a sensibilidade tátil fina, sendo crucial para a

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

manipulação precisa de objetos pequenos. Por fim, a sua estrutura rígida serve como uma ferramenta para funções como raspar ou agarrar. Em suma, a anatomia e composição do aparelho ungueal estão intrinsecamente ligadas às suas múltiplas funções de proteção, sensibilidade e manipulação (Yousef et al., 2025).

### 3. Onicomicose

A onicomicose é uma infecção fúngica crónica na unidade ungueal provocada por diferentes tipos de agentes patogénicos, nomeadamente fungos dermatófitos, não dermatófitos e leveduras (Lecerf et al., 2021). Os fungos dermatófitos são os principais agentes etiológicos, responsáveis por até 90% dos casos (Gupta et al., 2020). De uma forma geral, 75% das onicomicoses são provocadas pelos fungos dermatófitos *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum* (Gupta et al., 2015; Youssef et al., 2018). As restantes infeções causadas pelos fungos dermatófitos, apresentam outros agentes patogénicos desta espécie, como por exemplo, o *Trichophyton tonsurans* e, mais raramente, *Trichophyton equinum* (Solís-Arias & García-Romero, 2017). Leveduras do género *Candida* spp. podem causar infeções secundárias em unhas previamente danificadas ou colonizar unhas saudáveis em doentes imunocomprometidos (Bermudez et al., 2023). Em 50% dos casos ocorre a onicodistrofia, isto é, alterações anormais no desenvolvimento ou integridade da unidade ungueal, incluindo mudança de cor, forma, espessura ou textura. Para além disso, as unhas dos pés são afetadas com uma frequência até 10 vezes superior à das mãos (Lecerf et al., 2021).

Sendo uma condição crónica com risco de recidiva entre 10% a 50%, a onicomicose exige um tratamento prolongado. Um diagnóstico laboratorial preciso é fundamental antes de iniciar qualquer terapia farmacológica, a fim de maximizar a sua eficácia e evitar falhas terapêuticas (Baran & Hay, 2014).

#### 3.1. Classificação

A onicomicose apresenta-se clinicamente de diferentes formas, dependendo do agente patogénico, do modo como este afeta o aparelho ungueal e da progressão da doença, observável através das manifestações clínicas. A classificação clínica mais utilizada subdivide a onicomicose em 5 formas principais, com base no local da infeção e nos sinais clínicos (Baran & Hay, 2014).

As manifestações clínicas da onicomicose envolvem um conjunto de alterações na unidade ungueal, como na coloração da unha, espessamento, textura, degradação e descolamento. Quanto à descoloração da unha, é comum uma unha infetada apresentar uma coloração esbranquiçada ou amarelo-acastanhada. Embora menos frequentes, podem também ocorrer outras descolorações (esverdeada, violácea ou negra). Outros sinais

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

comuns que ocorrem na onicomicose incluem a hiperqueratose subungueal e o desprendimento/separação da unha do leito ungueal (onicólise) (Lipner & Scher, 2019).

### 3.1.1. Onicomicose Subungueal Distal Lateral

A Onicomicose Subungueal Distal Lateral (DLSO, do inglês *Distal and Lateral Subungual Onychomycosis*) é a forma clínica mais prevalente da onicomicose, representando cerca de 85% dos casos registados. Os agentes etiológicos que mais frequentemente provocam esta forma de onicomicose são o *Trichopyton mentagrophytes* e o *Trichophyton rubrum*. O fungo penetra através da região distal ou lateral da placa ungueal, estendendo-se ao longo da mesma. As principais características deste tipo de onicomicose são a hiperqueratose subungueal, onicólise e descoloração, sendo a unha tipicamente opaca, com uma coloração amarelada (Figura 2) (Aggarwal et al., 2020a; Gupta et al., 2021).

## Figura 2

*Onicomicose Subungueal Distal Lateral (DLSO)*



*Nota.* Adaptado de “Onychomycosis: A Review”, de B.M. Piraccini, e A. Alessandrini, 2015, Journal of Fungi, 27, 1, p. 32 (<https://doi.org/10.3390/jof1010030>). Copyright 2015 da editora.

### 3.1.2. Onicomicose Subungueal Proximal

Na Onicomicose Subungueal Proximal (PSO, do inglês *Proximal Subungual Onychomycosis*), o fungo penetra na unha através da prega ungueal proximal e aloja-se na região subungueal. A partir desse ponto, o fungo infeta a parte ventral da placa ungueal, progredindo distalmente. Este tipo de onicomicose caracteriza-se, predominantemente, por leuconíquia proximal, em que se observam manchas brancas ou linhas transversais bem

definidas na região da lúnula (Figura 3). Contudo, em infecções causadas por fungos não dermatófitos pode ocorrer paroníquia.

Esta forma de apresentação da onicomicose é comumente provocada por fungos não dermatófitos, tais como espécies dos géneros *Aspergillus* sp. e *Fusarium* sp.. A invasão proximal é, geralmente, associada a um estado de imunossupressão, sendo, por isso, fundamental realizar um rastreio para infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (Gupta et al., 2021; Piraccini & Alessandrini, 2015).

### Figura 3

#### *Onicomicose Subungueal Proximal (PSO)*



*Nota.* Adaptado de “Onychomycosis: A Review”, de B.M. Piraccini, e A. Alessandrini, 2015, *Journal of Fungi*, 27, 1, p. 34 (<https://doi.org/10.3390/jof1010030>). Copyright 2015 da editora.

#### 3.1.3. Onicomicose Superficial Branca

Na Onicomicose Superficial Branca (SWO, do inglês *Superficial White Onychomycosis*), responsável por 10% dos casos, o agente infeccioso invade a camada mais superficial da região dorsal da placa ungueal, manifestando-se através de pequenas manchas brancas calcárias (Figura 4). O fungo *Trichophyton interdigitale* é o principal causador deste tipo de onicomicose. Pode ocorrer secundariamente a esta infecção, um subtipo denominado onicomicose superficial negra (Aggarwal et al., 2020b; Gupta et al., 2021).

#### Figura 4

##### *Onicomicose Superficial Branca (SWO)*



*Nota.* Adaptado de “Onychomycosis: A Review”, de B.M. Piraccini, e A. Alessandrini, 2015, *Journal of Fungi*, 27, 1, p. 33 (<https://doi.org/10.3390/jof1010030>). Copyright 2015 da editora.

#### 3.1.4. Onicomicose *Endonyx*

A Onicomicose *Endonyx* (EO, do inglês *Endonyx Onychomycosis*) é uma das formas mais invulgares da patologia, em que o fungo invade diretamente a placa ungueal, deixando o leito da unha e a região mais superficial intactos. Esta infecção manifesta-se através de uma alteração na coloração da placa ungueal, que se torna branco-leitosa, sem onicólise (Figura 5). Os agentes patogénicos mais comuns causados deste tipo de onicomicose são *Trichophytum soundanense* e *Trichophytum violaceum* (Gupta et al., 2021; Piraccini & Alessandrini, 2015).

#### Figura 5

##### *Onicomicose Endonyx (EO)*



*Nota.* Adaptado de “Onychomycosis: A Review”, de B.M. Piraccini, e A. Alessandrini, 2015, *Journal of Fungi*, 27, 1, p. 35 (<https://doi.org/10.3390/jof1010030>). Copyright 2015 da editora.

### 3.1.5. Onicomicose Distrófica Total

A Onicomicose Distrófica Total (TDO, do inglês *Totally Dystrophic Onychomycosis*) representa o estágio final e mais severo da onicomicose, resultando da progressão a longo prazo de outras formas clínicas. Caracteriza-se por uma placa ungueal significativamente espessa, amarelada e friável, ou pela destruição completa da unha, com restos de queratina dispersos no leito ungueal (Figura 6). A TDO pode surgir de forma primária em doentes imunocomprometidos (Gupta et al., 2021; Piraccini & Alessandrini, 2015).

#### **Figura 6**

*Onicomicose Distrófica Total (TDO)*



*Nota.* Adaptado de “Onychomycosis: A Review”, de B.M. Piraccini, e A. Alessandrini, 2015, *Journal of Fungi*, 27, 1, p. 35 (<https://doi.org/10.3390/jof1010030>). Copyright 2015 da editora.

### 3.1.6. Onicomicose de Padrão Misto

A Onicomicose de Padrão Misto (MPO, do inglês *Mixed Pattern Onychomycosis*) é diagnosticada quando dois ou mais dos padrões clínicos descritos anteriormente coexistem na mesma unidade ungueal. Em vez de uma única via de invasão fúngica, a unha é afetada por múltiplas frentes em simultâneo. A combinação mais comum é a coexistência de DLSO ou PSO com Onicomicose Secundária (SO, do inglês *Secondary Onychomycosis*) (Bermudez et al., 2023). Esta apresentação clínica mista pode indicar uma infecção mais complexa ou um estado de imunossupressão subjacente, sendo crucial para a escolha da abordagem terapêutica mais adequada.

### 3.1.7. Onicomicose Secundária

A Onicomicose Secundária (SO, do inglês *Secondary Onychomycosis*) ocorre quando um fungo invade uma unha previamente danificada por uma condição não infecciosa. Nestes casos, a infecção fúngica é uma complicação oportunista e não a causa primária da alteração ungueal. As condições que mais frequentemente predisõem à onicomicose

secundária incluem traumatismos, psoríase, líquen plano e outras dermatoses que comprometem a integridade da unidade ungueal. O fungo aproveita a barreira danificada para colonizar a unha. Clinicamente, os sinais da doença de base (como as depressões puntiformes da psoríase) sobrepõem-se aos sinais da infecção fúngica (como hiperqueratose e descoloração), tornando o diagnóstico um desafio clínico que frequentemente exige confirmação laboratorial (Bermudez et al., 2023).

### 3.2. Epidemiologia

A onicomicose é a doença ungueal mais comum, sendo responsável por cerca de 50% das doenças do sistema ungueal. Estimativas anteriores apontavam para uma prevalência de onicomicose global de 10%, mas estudos mais recentes indicam uma prevalência de cerca de 5,5% (Barac et al., 2024; Bermudez et al., 2023).

A prevalência da onicomicose aumenta com a idade, sendo mais comum em homens com idade mais avançada ( $\geq 65$  anos), devido sobretudo à coexistência de outras doenças crônicas (como a diabetes), à presença de diversas comorbilidades (por exemplo, doenças oculares e artrites nas mãos), circulação periférica diminuída e dificuldades nos cuidados de higiene dos pés (Bunyaratavej et al., 2022). Em contraste, a prevalência desta patologia em crianças e adultos jovens saudáveis é inferior a 1% (Gupta et al., 2024).

A frequência de espaços públicos húmidos, nomeadamente piscinas e balneários desportivos, aumenta o risco de contágio. O ambiente húmido e quente característico destes locais é propício ao desenvolvimento de infeções fúngicas (Gupta et al., 2024).

A *diabetes mellitus* continua a ser considerada um dos principais fatores de risco para desenvolver onicomicose, apresentando uma prevalência de 31,5% neste grupo de doentes (Barac et al., 2024). Uma revisão sistemática, publicada em 2024, também identificou uma elevada prevalência (risco relativo próximo de 15%) em doentes com osteoartrite no joelho. Relativamente a outras condições analisadas, as doenças autoimunes ou associadas a imunodeficiência apresentaram valores mais baixos, entre os 3-5% de taxa de risco (Gupta et al., 2024).

### 3.3. Fatores de Risco

A probabilidade de um indivíduo desenvolver onicomicose depende da sua exposição a diversos fatores de risco, que podem ser subdivididos em não modificáveis, locais ou sistémicos.

### 3.3.1. Fatores Não Modificáveis

#### 3.3.1.1. Idade

A probabilidade de um indivíduo desenvolver onicomicose é superior à medida que a sua idade avança, com registos que indicam uma prevalência da patologia em torno dos 40%, em indivíduos com uma idade superior aos 60 anos (Gupta et al., 2017). Um adulto em idade avançada apresenta, assim, um risco significativamente maior de ter a doença em comparação com faixas etárias mais jovens. Num estudo prospetivo documentado no ano de 2017, realizado em doentes com uma idade superior aos 65 anos (N = 240), verificou-se que, as infeções provocadas por fungos, onde se incluiu as onicomicoses, foram a terceira patologia dermatológica mais comum nos indivíduos avaliados (Gupta et al., 2017).

O envelhecimento está associado a alterações farmacocinéticas, com modificações nas ligações proteicas, no metabolismo e distribuição dos medicamentos no organismo, diminuindo a eficácia terapêutica no combate da onicomicose. Outros fatores que contribuem para a diminuição da eficácia terapêutica em idosos são o aumento do sedentarismo devido à reduzida mobilidade e, também, a um menor cuidado higiénico, sobretudo dos pés, pela dificuldade em chegar a essa zona do corpo. Por estes motivos, perspectiva-se que, a taxa de prevalência da onicomicose nesta subpopulação irá continuar a aumentar ao longo do tempo (Gupta et al., 2017).

Nas crianças, a onicomicose regista uma taxa de prevalência bastante inferior que varia entre os 0,35 e os 5,5%, visto que, este grupo etário tem superfícies ungueais mais pequenas e apresentam uma taxa de crescimento das suas unhas acelerado e, por isso, estão menos propensas à ocorrência de traumatismos cumulativos (Solís-Arias & García-Romero, 2017).

#### 3.3.1.2. Predisposição Genética

A predisposição familiar ou genética está correlacionada com um aumento da probabilidade de um determinado indivíduo desenvolver uma doença. No caso da onicomicose, uma doença infecciosa provocada por um fungo, a presença de polimorfismos genéticos no Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) pode aumentar a suscetibilidade do indivíduo à onicomicose (García-Romero & Arenas, 2015).

Num estudo publicado em 2015 verificou-se que, a presença de um antígeno específico do sistema Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA), designado por HLA-DR8, e que faz parte do MHC, está diretamente relacionada com uma maior taxa de prevalência em doentes com onicomicoses dermatofíticas em comparação com indivíduos saudáveis, cujo antígeno não foi encontrado com tanta frequência ( $N = 87; p = 0,03$ ) (García-Romero & Arenas, 2015). Por outro lado, no mesmo estudo, os indivíduos com onicomicose apresentaram uma maior percentagem de expressão de células T reguladoras quando comparados com indivíduos saudáveis, limitando assim a capacidade do sistema imunitário do organismo responder aos obstáculos e em eliminar agentes infecciosos ( $N = 73$ ) (García-Romero & Arenas, 2015).

### 3.3.1.3. Género

A prevalência de onicomicose é superior em indivíduos do género masculino. Um estudo com doentes revelou que cerca de 57% dos indivíduos com onicomicose eram homens ( $N = 95; p < 0,001$ ). Esta disparidade é ainda mais acentuada em idades avançadas: no grupo de indivíduos com mais de 65 anos, 77% dos casos ocorreram em homens ( $N = 49; p < 0,001$ ). Sugere-se que estes resultados possam estar associados a uma maior prevalência de fatores de risco no género masculino, como o tabagismo e a incidência de doenças vasculares periféricas e renais (Bunyaratavej et al., 2022).

### 3.3.2. Fatores Ambientais e Comportamentais

A utilização quotidiana de calçado é considerada uma condição favorável ao desenvolvimento de onicomicose. O microambiente quente e húmido gerado pelo uso de calçado oclusivo é um dos principais fatores de risco, o que explica a menor prevalência da doença em populações que habitualmente não usam calçado. A exposição a fontes de contaminação em locais públicos húmidos, como balneários e piscinas, também aumenta significativamente o risco de infeção (Thomas et al., 2010).

A prática desportiva é outro fator de risco relevante para o desenvolvimento de onicomicose. A prevalência desta doença infecciosa em atletas com *tinea pedis* (vulgarmente conhecida por “pé de atleta”) é 2 a 5 vezes superior à de atletas sem esta condição. Este dado comprova que uma infeção fúngica concomitante potencia o desenvolvimento de onicomicose. Contudo, os principais fatores predisponentes que contribuem para o aparecimento da doença infecciosa fúngica são: a velocidade e intensidade da modalidade (no atletismo), a natureza súbita de início e interrupção do

jogo (no ténis e futebol), a prática de desporto sem um calçado de proteção e a frequência de lesões nas unhas (na ginástica e ballet) e o uso prevalente de vestuário e calçado de origem sintética que retém muito o suor (nos desportos aquáticos) (Thomas et al., 2010).

### 3.3.3. Fatores Sistémicos

As doenças sistémicas crónicas, sejam elas relacionadas com o sistema cardiovascular, com o sistema imunitário ou outras complicações, estão associadas a uma probabilidade acrescida de desenvolver onicomicose. A *diabetes mellitus* é uma das principais condições predisponentes ao desenvolvimento da onicomicose devido, sobretudo, a problemas na microcirculação sanguínea e reduzida sensibilidade das regiões periféricas, mais conhecida pelo termo neuropatia periférica (Cunha et al., 2018).

Uma revisão sistemática identificou a osteoartrose do joelho como um fator de risco significativo, possivelmente por limitar a mobilidade e dificultar a higiene adequada dos pés e a aplicação de tratamentos tópicos. Para além disso, a taxa de desenvolver a patologia é relativamente maior em indivíduos com comprometimento do sistema imunitário, seja por doenças autoimunes (lúpus eritematoso, por exemplo) ou por condições de imunossupressão (ex. quimioterapia, hemodiálise, transplante renal ou doentes com VIH/SIDA), porque a capacidade do organismo de combater a invasão fúngica está reduzida (Gupta et al., 2024).

Por outro lado, a associação entre o risco de desenvolver onicomicose e as doenças crónicas da pele e seus anexos, como por exemplo, na psoríase, permanece controversa. Num artigo de revisão de 2014, os resultados sugerem que uma resposta pró-inflamatória exacerbada, tal como acontece na psoríase, podia estar relacionada com um aumento da resposta imunitária no combate ao desenvolvimento de onicomicose. Contudo, numa revisão sistemática mais recente, os resultados demonstraram uma correlação entre a psoríase e o desenvolvimento da onicomicose. A disparidade de resultados na literatura demonstra a necessidade de mais investigação para clarificar esta relação (Gupta et al., 2024; Klaassen et al., 2014).

## 3.4. Diagnóstico

### 3.4.1. Exame Físico

O diagnóstico inicia-se com a anamnese e um exame físico detalhado. O doente apresenta tipicamente a tríade de sinais clássicos: descoloração da unha, hiperqueratose subungueal

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

e onicólise. Adicionalmente, pode relatar dor, desconforto ao caminhar ou ao usar calçado, e um impacto negativo na qualidade de vida.

Por este motivo, antes de ser recomendado uma possível terapêutica farmacológica, o médico responsável pela avaliação clínica do doente deve perguntar especificamente sobre os sintomas do doente e analisar meticulosamente os sinais visíveis relativos àquilo que é observável. Ao avaliar o doente, o clínico deve examinar as 20 unhas, incluindo todas as unhas das mãos e dos pés previamente polidas.

Para além dos sinais clínicos vulgares, em casos mais graves ou de uma duração mais prolongada, pode existir onicodistrofia extensa acompanhada de espessamento, desintegração da unha, formação de sulcos na placa ungueal, onicocriptose (o termo comum para definir “unha encravada”), a presença de escamas interdigitais ou nas superfícies plantares dos pés ou um dermatofitoma (i.e., uma massa fúngica subungueal densa, visível como uma faixa longitudinal branco-amarelada ou laranja-acastanhada na placa ungueal). Principalmente, em onicomicose provocadas por *Candida* spp. pode surgir uma atividade melanocítica benigna, designada por melanoníquia longitudinal (Lipner & Scher, 2019).

#### 3.4.2. Dermatoscopia

A dermatoscopia é um método de diagnóstico auxiliar não invasivo, em que se recorre a um aparelho eletrónico, denominado dermatoscópio, para ampliar e observar nitidamente lesões da pele, permitindo visualizar estruturas da unha impercetíveis a olho nu. O achado dermatoscópico mais característico da onicomicose é a presença de uma borda proximal irregular e “franjada” na região onde ocorre a onicólise (Lipner & Scher, 2019).

Outros fenómenos registados são, por exemplo, a presença de estrias longitudinais de diferentes cores, também no local onde ocorre onicólise; a existência de detritos acumulados na unha associados à hiperqueratose existente (Kaynak et al., 2018).

#### 3.4.3. Análise Laboratorial

A obtenção de um diagnóstico final o mais preciso possível exige, para além da análise da história clínica do indivíduo, do exame físico e/ou dermatoscopia, a realização de testes micológicos laboratoriais para confirmação definitiva da patologia. Esta validação evita a falha terapêutica, diagnósticos incorretos, efeitos adversos indesejados pela administração de medicação e potenciais interações farmacológicas (Lipner & Scher, 2019). As técnicas laboratoriais atualmente disponíveis são microscopia direta com

Hidróxido de Potássio (KOH), exame cultural, biologia molecular através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), histopatologia ou uma combinação destas (Gupta et al., 2017).

A colheita de amostra da unidade ungueal deve ser, idealmente, realizada após um período de 3 a 6 meses de *washout* (tempo necessário para que a concentração de fármaco no organismo seja negligenciável) dos medicamentos antifúngicos administrados. Caso contrário, o fármaco pode ainda estar retido na unha, condicionando os resultados conclusivos através da inibição do crescimento do fungo, sobretudo em meios de cultura (Lipner & Scher, 2019).

#### 3.4.3.1. Microscopia Direta com KOH

Para a realização do exame microscópico, a unha deve ser aparada devidamente com um corta-unhas de dupla ação esterilizado. Este tipo de corta-unhas, apesar de gerar uma força acentuada no momento do corte, não exige demasiado esforço nem força pelo clínico, o que minimiza o desconforto e dor por parte do doente. Seguidamente, os resíduos subungueais são raspados e deslocados com auxílio de uma ansa de plástico nº1 para o centro de uma lâmina de vidro. O passo subsequente é a adição de KOH à amostra para auxiliar na dissolução dos queratinócitos mais volumosos, tornando-a mais plana. Por fim, observa-se ao microscópio ótico para avaliar a presença ou ausência de agentes fúngicos (Lipner & Scher, 2019). Esta técnica apresenta a vantagem de ser pouco morosa e facilmente realizável em laboratório, apesar de carecer de sensibilidade, principalmente para fungos não dermatófitos (Bombace et al., 2016). Por outro lado, a presença de gotículas de gordura ou bolhas de ar podem enviesar os resultados (Lipner & Scher, 2019).

#### 3.4.3.2. Exame Cultural

A preparação de uma cultura fúngica é, atualmente, a técnica-padrão para confirmação do agente patogénico causador da onicomicose, sobretudo, devido ao facto de o permitir identificar com clareza e precisão. Contudo, apresenta as limitações de ser bastante moroso e podem surgir resultados falsos negativos (Gupta et al., 2017).

Para a elaboração desta técnica laboratorial, realiza-se, inicialmente, a limpeza total da unha com álcool isopropílico a 70%, água e sabão para evitar que os organismos colonizadores se confundam com os restantes constituintes da cultura e impeçam o crescimento de algum agente patogénico relevante (Ghannoum et al., 2018). De seguida,

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

faz-se a colheita de amostra, através do corte da placa ungueal, na qual os detritos de unha resultantes do processo são raspados para uma gaze limpa e são enviados para laboratório. A maioria dos laboratórios utiliza dois meios de cultura diferentes, em que consistem num meio agar com cicloheximida, para inibir o crescimento dos fungos não dermatófitos e estimular o crescimento dos dermatófitos, e num meio agar sem cicloheximida, que favorece o crescimento de fungos não dermatófitos. Tipicamente são adicionados cloranfenicol e gentamicina aos meios de cultura, que são antibióticos utilizados para reduzir a probabilidade de existir contaminação da amostra através da inibição da presença bacteriana (Lipner & Scher, 2019).

Após a inoculação da amostra, os meios de cultura são incubados a uma temperatura de 25 a 30 °C durante várias semanas até a sua respetiva avaliação (Gupta et al., 2017).

#### 3.4.3.3. Biologia Molecular

O teste biomolecular PCR é a aquisição mais recente em laboratório para diagnosticar onicomicoses através da identificação de fungos dermatófitos ou não dermatófitos e leveduras (Verrier & Monod, 2017).

O alvo de identificação neste teste PCR é um fragmento de gene da subunidade ribossomal 18s do rRNA, que está presente no fungo e ausente no humano. Os resultados são geralmente obtidos em menos de 48 horas, daí ser um método amplamente disponível, económico e com elevada sensibilidade e especificidade (Lipner & Scher, 2019).

#### 3.4.3.4. Histopatologia

A histopatologia consiste na análise microscópica de uma amostra da unidade ungueal (biópsia ou recorte). Para a identificação de elementos fúngicos (hifas, pseudo-hifas, esporos), a coloração com Ácido Periódico de *Schiff* (PAS, do inglês *Periodic Acid-Schiff*) é considerada o método de eleição, devido à sua elevada sensibilidade ao corar a parede celular dos fungos. É significativamente superior à coloração de rotina com Hematoxilina-Eosina (H&E). As principais vantagens deste método são a sua elevada taxa de deteção e a capacidade de diferenciar a onicomicose de outras onicopatias com apresentação clínica semelhante, como a psoríase ou o líquen plano. Comparativamente, a histopatologia com coloração PAS é mais sensível que a microscopia com KOH e a cultura fúngica, e mais rápida que esta última (Lipner & Scher, 2019).

## 4. Tratamento

O tratamento da onicomicose é um desafio clínico devido à sua natureza crónica, à lenta taxa de crescimento da unha e à dificuldade de erradicar completamente o agente patogénico. A complexa fisiopatologia da doença contribui igualmente para este desafio. O sucesso terapêutico depende de um diagnóstico preciso do agente etiológico, da extensão da doença e da escolha de uma estratégia adequada, que pode envolver monoterapia (oral ou tópica) ou a combinação de diferentes abordagens.

As falhas terapêuticas e as elevadas taxas de recidiva motivaram o desenvolvimento de terapias combinadas e de novas formulações e dispositivos, que visam ultrapassar as limitações existentes, nomeadamente a barreira imposta pela placa ungueal.

### 4.1. Vias da Administração

#### 4.1.1. Tratamento Oral (Sistémico)

Este método de tratamento é geralmente indicado quando a infeção é severa (por exemplo, envolvimento da matriz ungueal), afeta múltiplas unhas ou não responde à terapia tópica (Aggarwal et al., 2020b). Apesar das suas elevadas taxas de cura, a terapia oral apresenta algumas desvantagens como a necessidade de tratamentos prolongados, o risco de efeitos adversos sistémicos (ex: hepatotoxicidade, complicações cardiovasculares) e potenciais interações medicamentosas.

#### 4.1.2. Tratamento Tópico

Os antifúngicos tópicos, aplicados diretamente na unha, minimizam os riscos sistémicos e as interações medicamentosas, sendo uma opção preferencial, com boa adesão terapêutica, para casos ligeiros a moderados sem envolvimento da matriz. Nesta via de administração, o fármaco permeia através da placa ungueal (via transungueal). A principal limitação desta via de administração é a baixa permeação através da densa placa ungueal, o que pode resultar em eficácia reduzida e aumento das taxas de recidiva. A investigação atual foca-se no desenvolvimento de novas formulações com a inclusão de promotores de permeação para otimizar a entrega do fármaco ao local da infeção (Aggarwal et al., 2020b).

## 4.2. Fármacos Antifúngicos

### 4.2.1. Uso Oral

#### 4.2.1.1. Griseofulvina

O mecanismo de ação da griseofulvina está relacionado com a interrupção da síntese de ácidos nucleicos e formação da parede celular pelos fungos. O seu efeito terapêutico exige um período de tratamento de 12 a 18 meses e apresenta taxas de recidiva elevadas, pelo que a sua utilização no tratamento da onicomicose tem vindo a diminuir significativamente (Aggarwal et al., 2020b).

#### 4.2.1.2. Azóis

Os compostos azólicos são responsáveis pela inibição enzimática da 14 $\alpha$ -desmetilase do citocromo P450, impedindo a conversão de lanosterol em ergosterol.

O fluconazol e o cetoconazol, apesar de demonstrarem atividade antifúngica contra dermatófitos e *Candida* spp., a taxa de eficácia é baixa. Para além disso, no caso particular do cetoconazol, está associado um risco de hepatotoxicidade elevado. Por estes motivos, estes fármacos não são considerados de primeira linha no tratamento oral da onicomicose.

O itraconazol é o composto azólico de eleição nesta via de tratamento pela sua atividade potente e pelo seu largo espectro de ação contra várias espécies de fungos, desde dermatófitos, não dermatófitos e leveduras. O tratamento deve cumprir, pelo menos, 12 meses de duração, se a onicomicose ocorrer no pé. No caso da patologia se desenvolver na unha da mão, a terapêutica justifica-se num período mais curto de 6 a 8 meses (Aggarwal et al., 2020b)

#### 4.2.1.3. Alilaminas (Terbinafina)

A atividade antifúngica das alilaminas baseia-se na inibição da enzima esqualeno epoxidase, que está envolvida na via de biossíntese de ergosterol nas células dos fungos. O seu efeito terapêutico é bastante significativo, nomeadamente contra *Trichopyton mentagrophytes* e *Trichopyton rubrum*, sendo uma opção de primeira linha dentro dos fármacos de uso oral.

Os antifúngicos mais recentes, tais como o itraconazol e a terbinafina, para além de apresentarem um período de tratamento semelhante, são bastante eficazes, apresentando taxas de recuperação entre os 70 e os 80% num período de 4 meses. Estes dois fármacos

são, por isso, os antifúngicos idealmente indicados como primeira linha no tratamento da onicomicose por via oral (Aggarwal et al., 2020b).

#### 4.2.2. Uso tópico

##### 4.2.2.1. Amorolfina

A amorolfina é um composto antifúngico, normalmente apresentado sob a forma de verniz medicamentoso a 5%, sendo responsável pela inibição das enzimas  $\Delta 7$ ,  $\Delta 14$  redutase e isomerase, que atuam na biossíntese de ergosterol.

O tratamento consiste na aplicação tópica, semanalmente, do verniz num período não inferior a 6 meses e pode persistir até 12 meses de duração, sendo que, representa uma excelente opção de tratamento contra uma grande variedade de fungos causadores de onicomicose (Aggarwal et al., 2020b)

##### 4.2.2.2. Ciclopirox

O ciclopirox é um agente antifúngico, pertencente à classe farmacológica das hidroxipiridonas, e é responsável pela inibição de enzimas dependentes de metais. Desta forma, atua ligando-se a catiões trivalentes ( $Fe^{3+}$ , por exemplo). Geralmente, este composto antifúngico é formulado sob a forma de verniz medicamentoso a 8% e, para além da atividade antifúngica, também apresenta efeitos antialérgicos e anti-inflamatórios.

O tratamento com este antifúngico é eficaz contra diferentes espécies de fungos, mas pode durar entre 6 e 12 meses exigindo a aplicação diária do verniz, em contraste com a aplicação semanal da amorolfina (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.2.2.3. Azóis

Como descrito no tratamento por via oral, a atividade antifúngica dos compostos azólicos baseia-se na inibição de enzimas do citocromo P450, como a  $14\alpha$ -desmetilase, associadas à biossíntese de ergosterol.

Dentro desta classe de fármacos é importante destacar, o tioconazol e o efinaconazol. Ambos os compostos antifúngicos têm potencialidade para combater infeções provocadas por algumas espécies de *Candida* spp. e dermatófitos. Contudo, o efinaconazol tem um espetro de ação um pouco mais completo, podendo também tratar infeções causadas por não dermatófitos (*Microsporum* spp., por exemplo).

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

Os compostos azólicos utilizados para o tratamento por via tópica são comercializados sobretudo sob a forma de soluções (tioconazol a 28% e efinaconazol a 10%). Quanto à duração da terapêutica a realizar, o tioconazol necessita de 6 a 12 meses para exercer adequadamente a sua ação, enquanto o efinaconazol requer uma aplicação diária durante 12 meses (Aggarwal et al., 2020b).

#### 4.2.2.4. Tavaborol

O tavaborol, um composto antifúngico recente pertencente à classe dos benzoxaboróis, é responsável pelo bloqueio da leucil-tRNA sintetase, que inibe a síntese de proteínas celulares dos fungos. O tratamento consiste na aplicação de uma solução a 5%, diariamente, durante um período de 12 meses (Aggarwal et al., 2020b).

### 4.3. Terapias Adjuvantes e Dispositivos para Melhorar a Entrega do Fármaco

Para superar a barreira da placa ungueal, várias técnicas adjuvantes podem ser combinadas com a terapia farmacológica. Estes métodos podem ser classificados de acordo com a sua natureza, sendo divididos em mecânicos, químicos ou físicos.

#### 4.3.1. Métodos Mecânicos

##### 4.3.1.1. Abrasão e Desbridamento Ungueal

Este método consiste em promover o desgaste da placa ungueal por aplicação de um agente abrasivo, como por exemplo, o ácido tartárico ou o ácido fosfórico. Assim, ao reduzir a espessura da unha, remover as porções afetadas e aumentar a rugosidade de superfície, é facilitada a permeação do fármaco antifúngico aplicado topicamente. (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.3.1.2. Avulsão Ungueal

A técnica de avulsão da unha implica a remoção, parcial ou total, da placa ungueal. Geralmente, este processo é realizado através de um procedimento cirúrgico. A avulsão cirúrgica requer a utilização de lidocaína a 1% antes da remoção da unha e um instrumento apropriado que irá descolar a unha para proceder à sua excisão (Pandhi & Verma, 2012). Contudo, a remoção completa da unha pode resultar em dor, tempo de recuperação prolongado e risco de distrofia permanente, sendo a remoção parcial geralmente preferível (Gupta et al., 2013).

#### 4.3.2. Métodos Químicos

Os agentes promotores de permeação de natureza química atuam primariamente através da alteração das ligações físico-químicas da queratina. Incluem-se nesta categoria a água, os agentes amaciadores da unha (queratolíticos), as enzimas queratinolíticas e os agentes desestabilizadores das ligações dissulfeto (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.3.2.1. Água

A água tem um papel preponderante na hidratação da unha e aumento do peso da unha. Para fármacos hidrossolúveis, a utilização de um veículo aquoso permite uma melhor permeação transungueal, visto que, a difusão de um determinado composto ao longo da placa ungueal é diretamente proporcional ao aumento da humidade relativa. Se o fármaco for lipossolúvel, a água limita a sua permeação, sendo por isso, um agente químico condicionante (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.3.2.2. Amaciadores da Unha

Os agentes queratolíticos, como a ureia e o ácido salicílico, atuam através da formação de grandes poros na placa ungueal, levando à sua hidratação. Por consequente, a queratina começa a solubilizar-se e a sofrer desnaturação, permitindo uma melhor permeação do fármaco através da placa ungueal (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.3.2.3. Enzimas Queratinolíticas

A unha contém corneócitos na camada dorsal da placa ungueal que, com a atuação de enzimas queratinolíticas (papaína, por exemplo) separaram-se devido à hidrólise da queratina e resulta numa melhor permeação transungueal do fármaco (Aggarwal et al., 2020b).

##### 4.3.2.4. Agentes Desestabilizadores das Ligações Dissulfeto

Os tióis, sulfítos e peróxido de hidrogénio são os principais agentes desestabilizadores frequentemente utilizados como promotores de permeação. Estes agentes apresentam um papel importante no enfraquecimento e rutura das ligações dissulfeto presentes na unha e, por esse motivo, facilitam a passagem de moléculas de fármaco através da placa ungueal (Aggarwal et al., 2020b).

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

### 4.3.3. Métodos Físicos

#### 4.3.3.1. Iontoforese

A iontoforese utiliza uma corrente elétrica de baixa intensidade para facilitar a penetração de moléculas de fármaco ionizadas através da placa ungueal, baseando-se no princípio da repulsão iónica (Kushwaha et al., 2015).

#### 4.3.3.2. Terapia Laser

Esta técnica utiliza lasers (ex. Nd:YAG) que provocam a destruição fototérmica seletiva dos fungos e podem criar microcanais na placa ungueal, aumentando a permeação de fármacos tópicos (Aggarwal et al., 2020b).

#### 4.3.3.3. Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é um procedimento não invasivo que combina um agente fotossensibilizador, uma fonte de luz e oxigénio para gerar espécies reativas de oxigénio que destroem seletivamente os fungos (Aggarwal et al., 2020b).

#### 4.3.3.4. Ultrassons

A técnica dos ultrassons utiliza ondas sonoras de baixa frequência que provocam um fenómeno designado cavitação acústica, formando microporos na superfície da unha, o que aumenta a permeação do fármaco. Para além de ser um método eficaz, não apresenta efeitos adversos como consequência da sua utilização (Aggarwal et al., 2020b).

## 5. Fatores que Influenciam a Permeação Transungueal

A permeação de um fármaco através da placa ungueal é um processo complexo, governado por três categorias principais de fatores: as propriedades da própria unha, as características físico-químicas do fármaco e os componentes da formulação farmacêutica.

### 5.1. Fatores Relacionados com a Unha (Barreira)

As características intrínsecas da unha, como a sua estrutura, composição, espessura, grau de hidratação e estado patológico, determinam a sua função como barreira à permeação de fármacos (Saner et al., 2014).

#### 5.1.1. Estrutura, Composição e Espessura

A placa ungueal constitui uma barreira à permeação de compostos devido à sua estrutura densa, composta principalmente por uma rede de filamentos de queratina interligados por fortes ligações dissulfeto, conforme detalhado no Capítulo 2.

Adicionalmente, a unha humana apresenta uma elevada espessura da placa ungueal, com valores compreendidos entre os 590 e os 1080 nm, criando um longo percurso difusional que a maioria das moléculas tem dificuldade em atravessar (Aggarwal et al., 2020b).

#### 5.1.2. Conteúdo Hídrico e Hidratação

A hidratação da placa ungueal aumenta a sua permeabilidade ungueal, visto que a placa ungueal comporta-se como um hidrogel, o que facilita a passagem de moléculas polares por difusão ao longo da unha.

Quando uma formulação aquosa é aplicada, a unha intumescce devido à absorção da água. Consequentemente, a rede de queratina expande-se e formam-se poros através dos quais os compostos permeiam mais facilmente.

Por outro lado, apesar do reduzido teor lipídico (0,1-1%), a unha utiliza esta via de passagem para permear moléculas hidrófobas. Contudo, este processo não é tão comumente utilizado (Saner et al., 2014).

#### 5.1.3. Estado da Unha

A placa ungueal de um indivíduo saudável apresenta uma estrutura rígida e compacta.

Por outro lado, uma placa ungueal com onicomicose pode estar mais danificada, frágil e com um aspeto friável, o que aumenta a sua porosidade e, consequentemente, facilita a permeação de compostos.

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

Para além disso, uma unha fragilizada com onicólise, sobretudo se o descolamento do leito ocorrer na borda proximal da placa ungueal, constitui uma quebra na integridade da barreira ungueal e permite a permeação mais fácil de compostos (Saner et al., 2014).

## 5.2. Fatores Relacionados com o Fármaco

### 5.2.1. Peso Molecular

A propriedade intrínseca ao próprio fármaco que mais afeta a sua permeação através da placa ungueal é o peso molecular. Esta característica apresenta uma relação inversamente proporcional à sua capacidade de permeação transungueal.

Desta forma, moléculas mais pequenas (aproximadamente 200 Da), difundem-se mais facilmente através da densa rede de queratina, enquanto moléculas com elevado peso molecular ( $\geq 300$  Da) encontram maior resistência (Aggarwal et al., 2020b; Kubota-Ishida et al., 2018).

### 5.2.2. Carga Iónica de Superfície

A carga de superfície influencia significativamente a permeação através da placa ungueal. A queratina da unha, com um ponto isoelétrico (pI) de aproximadamente 5, apresenta uma carga positiva a  $\text{pH} < 5,0$  e uma carga negativa a  $\text{pH} > 5,0$ . Deste modo, uma molécula com carga negativa é repelida da superfície ungueal em valores de pH mais altos, enquanto uma molécula com carga positiva é repelida a pH baixo.

As interações eletrostáticas que podem ocorrer entre a superfície da unha e as moléculas de fármaco, designadas por Efeito Donnan, podem dificultar ou facilitar a permeação (Shivakumar et al., 2012).

### 5.2.3. Efeito da Polaridade

A permeação transungueal depende de um equilíbrio entre hidrofília e lipofília. Fármacos com boa solubilidade em água apresentam uma permeação mais favorável, pois a principal via de difusão através da unha é a via aquosa.

No entanto, é necessária alguma lipofília para que o fármaco consiga permear a placa ungueal a partir da formulação. Moléculas excessivamente lipófilas ficam retidas nos reduzidos domínios lipídicos da unha e difundem-se com dificuldade (Shivakumar et al., 2012).

#### 5.2.4. Ligação à Queratina

Muitos fármacos têm afinidade para se ligarem à queratina. Esta ligação é um fator limitante, pois o fármaco que se encontra ligado não está livre para difundir através da unha. Este fenómeno reduz a concentração de fármaco disponível para atravessar a unha, diminuindo o gradiente de concentração e, conseqüentemente, o fluxo transungueal (Saner et al., 2014).

### 5.3. Fatores Relacionados com a Formulação (Veículo)

#### 5.3.1. Tipo de Veículo e Excipientes

O veículo da formulação influencia diretamente a hidratação da unha e a solubilidade do fármaco, desempenhando um papel crucial na permeação dos fármacos.

Veículos aquosos, hidratam a placa ungueal e aumentam a difusão de fármacos hidrófilos. Em contraste, veículos apolares não promovem a hidratação e podem favorecer a permeação de fármacos lipófilos pela via lipídica minoritária.

Outros excipientes, como os promotores de permeação (ureia, ácido salicílico, tióis), podem ser adicionados para alterar reversivelmente as ligações da queratina e aumentar a porosidade da unha (Aggarwal et al., 2020b).

#### 5.3.2. Grau de Ionização

As moléculas não ionizadas possuem uma permeabilidade transungueal superior às suas homólogas ionizadas. O grau de ionização de um fármaco e a sua interação são regulados pelo pH do veículo aquoso. Neste sentido, a permeação de fármacos ácidos é favorecida a um pH mais baixo, enquanto fármacos básicos permeiam melhor a um valor de pH superior (Aggarwal et al., 2020b).

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

## 6. Modelos de Unhas Miméticas e Estudos de Permeação

Este capítulo apresenta uma revisão da literatura sobre os diferentes modelos miméticos da unha utilizados para avaliar a permeação de compostos antifúngicos. O objetivo é analisar os resultados de estudos *in vitro* que exploram novas estratégias para otimizar o tratamento da onicomicose.

Nas tabelas que se seguem estão sintetizados os resultados de estudos relevantes de acordo com o foco desta dissertação. Para facilitar a comparação entre estudos, as tabelas estão organizadas pelo modelo mimético utilizado. Os resultados podem ser categorizados em várias áreas importantes: o impacto dos veículos e dos promotores de permeação, a comparação entre formas farmacêuticas, a eficácia de sistemas inovadores de veiculação, a avaliação da atividade antifúngica e o recurso a terapias adjuvantes e dispositivos para melhorar a veiculação do fármaco.

### 6.1. Casco de Bovino

O casco de bovino é um modelo amplamente utilizado para estudos de permeação transungueal (Tabela 1).

#### 6.1.1. Vantagens

O modelo de casco bovino apresenta características que o tornam adequado para estudos de permeação de fármacos, como a sua semelhança estrutural e química com a unha humana, devido à elevada quantidade de queratina que possui. Para além disso, não apresenta questões éticas associadas e é economicamente favorável (Kappes et al., 2021).

#### 6.1.2. Desvantagens

Apesar das semelhanças, o conteúdo lipídico e a organização estrutural são diferentes dos da unha humana, podendo afetar a taxa de permeação dos fármacos. A espessura do casco de bovino é também, geralmente, superior à da unha humana, o que pode condicionar os resultados (Kappes et al., 2021).

#### 6.1.3. Resultados de Estudos

##### 6.1.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação

A otimização do veículo e a adição de promotores de permeação são estratégias fundamentais para estudar a permeação transungueal.

A utilização de água como veículo pode facilitar a permeação dos fármacos. Este facto foi observado num estudo em que o sertaconazol, formulado num creme de fase externa aquosa, apresentou um coeficiente de permeabilidade de  $0,233 \times 10^{-7} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . Estes resultados sugerem que formulações com elevado conteúdo aquoso podem auxiliar a permeação do fármaco ao hidratar a placa ungueal e expandir a sua rede de queratina (Kracht & Müller-Goymann, 2020).

Os promotores de permeação são frequentemente avaliados em modelos miméticos. Num estudo onde foram testados diferentes promotores de permeação para uma formulação de ciclopirox, o laurilsulfato de sódio foi o excipiente que apresentou resultados mais promissores, apresentando valores de permeação de  $4,2 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  (Cutrín-Gómez et al., 2018).

#### 6.1.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas

A seleção da forma farmacêutica pode influenciar a libertação e a permeação do fármaco. Neste contexto, uma formulação de um gel de itraconazol apresentou uma permeabilidade 1,8 vezes superior à de uma formulação convencional. Este facto pode ser explicado pelo conteúdo aquoso elevado e pelos excipientes hidrossolúveis que constituem o gel, o que facilita a permeação do antifúngico através do casco de bovino (Barot et al., 2012).

Os autores de um outro estudo testaram várias formas farmacêuticas (solução, verniz e adesivo, frequentemente designado pelo nome em inglês, *patch*) contendo o composto antifúngico bifonazol. Os valores apresentados demonstraram uma maior eficácia na permeação do antifúngico quando veiculado na solução de bifonazol ( $256 \pm 69,1 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ). Contudo, o verniz e o *patch* demonstraram uma eficácia bastante inferior quando comparados com o creme vulgarmente comercializado (Canesten<sup>®</sup>), o que constitui uma desvantagem para o desenvolvimento deste tipo de formulações no tratamento da onicomicose (Kappes et al., 2021).

#### 6.1.3.3. Eficácia de Sistemas Inovadores de Entrega

A nanotecnologia e os novos alvos moleculares representam os caminhos mais recentes da investigação, possibilitando a libertação modificada dos fármacos e sistemas de libertação mais eficazes.

Uma solução de terbinafina de libertação modificada (*in situ*) proporcionou uma atividade antifúngica mais prolongada devido à libertação sustentada do fármaco. A utilização de ureia na fórmula comprovou, através de valores quantitativos ( $61,81 \pm 16,09 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ )

superiores a formulações sem este excipiente, que a sua incorporação como promotor de permeação melhora significativamente a permeabilidade do antifúngico através da unha (Yang et al., 2020).

O desenvolvimento de formulações inovadoras, como por exemplo um hidrogel contendo nanovesículas de efinaconazol, demonstrou resultados promissores. Estas vesículas, denominadas *Spanlastics*, apresentaram os valores de permeação mais elevados ( $2591 \pm 162 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ). No entanto, a incorporação das nanovesículas num hidrogel permitiu uma libertação sustentada do fármaco (Almuqbil et al., 2022).

#### 6.1.3.4. Avaliação da Atividade Antifúngica

É importante distinguir entre a permeação e a atividade intrínseca do fármaco antifúngico. Num estudo que comparou dois antifúngicos vulgarmente utilizados na onicomicose, o miconazol e o ciclopirox, veiculados num verniz medicamentoso, o miconazol demonstrou uma atividade antifúngica superior. Neste estudo, a zona de inibição do crescimento do fungo foi superior para o miconazol ( $26,5 \pm 9,7 \text{ mm}$ ) em comparação com o ciclopirox (Christensen et al., 2017).

Por outro lado, um estudo com um novo antifúngico, altamente lipófilo, designado EV-086K, cuja atividade está relacionada com a inibição da proteína OLE1 (responsável pelo aumento da produção de ácidos gordos insaturados), demonstrou, ao ser incorporado num sistema coloidal, resultados de permeabilidade superiores a outras formas farmacêuticas. Em comparação com as formas farmacêuticas convencionais (verniz medicamentoso e solução), apresentou resultados de permeabilidade superiores, sendo os valores de  $23,52 \pm 0,31 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ,  $19,58 \pm 10,41 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  e  $2,50 \pm 0,34 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , respetivamente (Naumann et al., 2014).

**Tabela 1**

*Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em casco de bovino*

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Sertaconazol	Poloxamer 407 (agente emulsivo O/A) Propilenoglicol (agente humectante) Álcool isopropílico (co-solvente) Água (solvente)	Creme (emulsão O/A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulação com baixa viscosidade e elevado conteúdo aquoso</li> <li>• Aumento da solubilidade e da taxa de permeação do fármaco no casco de bovino: coeficiente de permeabilidade = <math>0,233 \times 10^{-7} \text{ cm.s}^{-1}</math></li> </ul>	(Kracht & Müller-Goymann, 2020)
Miconazol Ciclopirox	Água (solvente)	Verniz medicamentoso (Miconazol a 2% e Ciclopirox olamina a 8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não Referido (NR)</li> </ul>	(Christensen et al., 2017)
Ciclopirox	Poloxamer 407 (agente viscosificante) Etanol (co-solvente) Água (solvente) Acetilcisteína, carbocisteína, laurilsulfato de sódio, fosfato de potássio, PEG 300 e ácido láctico (promotores de permeação)	Verniz medicamentoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de permeação do fármaco superior com laurilsulfato de sódio = <math>4,2 \mu\text{g.g}</math></li> <li>• Taxa de permeação do fármaco com laurilsulfato de sódio a 0,5% = <math>2,0 \text{ mg.cm}^{-2}</math>; com laurilsulfato de sódio a 1% = <math>4,4 \text{ mg.cm}^{-2}</math>; com laurilsulfato de sódio a 5% = <math>6,2 \text{ mg.cm}^{-2}</math></li> </ul>	(Cutrín-Gómez et al., 2018)

**PEG 300** – Polietilenoglicol 300

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Itraconazol	Carbopol 934P (agente gelificante) Ácido oleico (agente emulsivo) Smix (mistura de surfactantes) Água (solvente)	Gel (contendo como base uma microemulsão)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de permeação do gel de Itraconazol 1,8 vezes superior à formulação convencional (<math>73,39 \pm 3,55 \text{ g.cm}^{-2}</math>).</li> </ul>	(Barot et al., 2012)
Bifonazol	Etanol (solvente) Triacetina (agente plastificante e viscosificante, utilizado no verniz medicamentoso)	Solução, verniz medicamentoso e <i>patch</i> (Bifonazol a 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espessura 100 <math>\mu\text{m}</math>: solução com resultados de permeabilidade mais elevados (<math>256 \pm 69,1 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>), formulações convencionais (<math>80,8 \pm 15,7 \mu\text{g.cm}^{-2}</math> e <math>90 \pm 12,3 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>), <i>patch</i> (<math>24,6 \pm 3,4 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>) e verniz (<math>9,0 \pm 3,8 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>)</li> <li>Espessura 400 <math>\mu\text{m}</math>: taxa de permeação mais reduzida para todas formulações, mas solução manteve melhores resultados de permeabilidade (<math>15,8 \pm 8,9 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>).</li> </ul>	(Kappes et al., 2021)

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Terbinafina	Ureia (promotor de permeação) Etanol (co-solvente) Água (solvente)	Solução hidroalcoólica (sistema de libertação modificada <i>in situ</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulação c/ ureia = <math>61,81 \pm 16,09 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> <li>• Formulação sem ureia = <math>21,80 \pm 11,56 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> <li>• Formulação convencional = <math>7,91 \pm 1,03 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> </ul>	(Yang et al., 2020)
EV-086K	Tagat <sup>®</sup> e Symperonic <sup>®</sup> (mistura de agentes emulsivos) Pelemol <sup>®</sup> (excipiente oleoso) Propilenoglicol (promotor de permeação) Água (solvente)	Sistema coloidal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema coloidal = <math>23,52 \pm 0,31 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> <li>• Formas convencionais: verniz medicamentoso = <math>19,58 \pm 10,41 \mu\text{g.cm}^{-2}</math>; solução = <math>2,50 \pm 0,34 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> </ul>	(Naumann et al., 2014)
Efinaconazol	Span <sup>®</sup> e Tween <sup>®</sup> 80 (agentes surfactantes) Etanol (solvente)	Nanovesículas (designadas <i>Spanlastics</i> ) isoladas e dispersas em gel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de permeação <i>Spanlastics</i> isoladas = <math>2591 \pm 162 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> <li>• Taxa de permeação <i>Spanlastics</i> dispersas em gel = <math>2211 \pm 158 \mu\text{g.cm}^{-2}</math></li> </ul>	(Almuqbil et al., 2022)

## 6.2. Casco de Suíno

O casco de suíno é outro modelo mimético da unha comumente utilizado. Os resultados apresentados na Tabela 2 ilustram a sua aplicação no estudo de novas formulações para a onicomicose.

### 6.2.1. Vantagens

O modelo de casco de suíno é útil na avaliação de novas terapias, uma vez que apresenta semelhanças à unha humana em termos fisiológicos, permitindo extrapolar os resultados obtidos neste modelo para a realidade humana. Para além disso, é uma matéria-prima bastante disponível e de baixo custo (Quatrin et al., 2020).

### 6.2.2. Desvantagens

Apesar das suas vantagens, o casco de suíno também têm algumas limitações, como as diferenças na sua espessura e, conseqüentemente, a necessidade de manipular e preparar (i.e., limpeza, corte e hidratação do casco) previamente o modelo antes de se utilizar nos ensaios (Quatrin et al., 2020).

### 6.2.3. Resultados de Estudos

#### 6.2.3.1. Terapias Adjuvantes e Dispositivos para Melhorar a Entrega do Fármaco

Métodos físicos, como a iontoforese e os ultrassons, demonstraram aumentar significativamente a permeação de fármacos através do casco de suíno. No estudo realizado com ultrassons, o aumento da frequência proporcionou um aumento da taxa de permeabilidade do Ciclopirox (ex.: 14,96% com 400 kHz e de 70,3% com 800 kHz), em relação ao controlo (Kline-Schoder et al., 2018; Manda et al., 2012).

#### 6.2.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas

Um estudo comparou duas formulações diferentes utilizando o mesmo fármaco antifúngico, cetoconazol. O hidrogel, apesar de apresentar uma libertação mais lenta e em menor quantidade ( $19,86 \pm 0,16\%$ ) do que um creme convencional ( $49,48 \pm 0,23\%$ ), permitiu uma libertação sustentada do composto antifúngico, podendo diminuir a frequência de aplicação do produto (Amra & Momin, 2019).

#### 6.2.3.3. Avaliação da Atividade Antifúngica

Um estudo que comparou o 3-selenocianato-indol e a terbinafina. Os dois compostos demonstraram uma atividade significativa na inibição do crescimento fúngico,

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

caracterizada pela ausência de crescimento micelial (o micélio é a parte vegetativa de um fungo) (Quatrin et al., 2020).

**Tabela 2***Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em casco de suíno*

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Cetoconazol	HPMC, Carbopol, goma xantana e alginato de sódio (polímeros hidrófilos e agentes gelificantes) Água (solvente)	Hidrogel (contendo como base uma microemulsão)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valores de permeação (em %) superiores ao creme convencional, respetivamente, <math>23,46 \pm 0,63</math> % e <math>21,09 \pm 0,42</math> %</li> </ul>	(Amra & Momin, 2019)
Terbinafina 3-Selenocianato-indol	Nitrocelulose (agente filmógeno) Tolueno-sulfonamida (agente plastificante) Óleo de rícino (agente emoliente) Dimeticone (lubrificante) Álcool isopropílico e acetato etílico (solventes)	Verniz medicamentoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não Referido (NR)</li> </ul>	(Quatrin et al., 2020)
Terbinafina	Água (solvente)	Solução aquosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quantidade de antifúngico permeou por iontoforese = <math>0,45 \pm 0,12</math> <math>\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}</math></li> <li>Grupo controlo = <math>0,08 \pm 0,01</math> <math>\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}</math></li> </ul>	(Manda et al., 2012)
Ciclopirox	Não Referido (NR)	Não Referido (NR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de permeação, após ultrassons, diretamente proporcional ao aumento da energia aplicada</li> </ul>	(Kline-Schoder et al., 2018)

HPMC - Hidropropilmetilcelulose

### 6.3. Unha Humana

Os estudos *ex-vivo*, em que são utilizadas unhas humanas coletadas pós-morte ou de cortes voluntários (normalmente de podólogos ou cirurgiões), representam o modelo mais relevante para o estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos através da placa ungueal. A Tabela 3 apresenta os resultados compilados dos estudos que utilizam a unha humana como modelos para o estudo de permeabilidade de compostos antifúngicos.

#### 6.3.1. Vantagens

A utilização da unha humana para realizar estudos de permeabilidade confere uma reprodutibilidade dos resultados muito superior a outros modelos e permite uma extrapolação mais direta dos resultados para a situação clínica, garantindo a representação fiel das propriedades fisiológicas da unha humana (Hafeez et al., 2014).

#### 6.3.2. Desvantagens

A variabilidade inter e intra-individual entre as amostras recolhidas pode consistir numa limitação para este tipo de modelo. Para além disso, o facto de serem mais difíceis de obter, devido à disponibilidade limitada e questões éticas e sanitárias associadas, condiciona a sua utilização com maior frequência (Hui et al., 2013).

#### 6.3.3. Resultados de Estudos

##### 6.3.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação

A utilização de excipientes de carácter lipófilo pode auxiliar a permeação de fármacos através da placa ungueal. Num estudo, uma formulação de ciclopirox num veículo lipófilo demonstrou uma permeação elevada (700-800  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ). Este resultado sugere que formulações contendo promotores de permeação de carácter lipídico podem ser uma estratégia eficaz no tratamento da onicomicose, explorando a via lipídica da unha humana, que é considerada uma via de permeação secundária (Hafeez et al., 2014). Por outro lado, a utilização de promotores de permeação, como o polietilenoglicol 400 (PEG 400) e o ácido benzoico, demonstrou aumentar a permeação do Ciclopirox através da unha (Nair et al., 2013).

##### 6.3.3.2. Comparação entre Formas Farmacêuticas

A escolha da forma farmacêutica é determinante para a eficácia da entrega do fármaco. Num estudo com itraconazol demonstrou-se a vantagem de formulações em gel à base de microemulsões. Esta formulação em gel proporcionou um tempo de contacto prolongado

com a unha, permitindo uma maior duração do efeito terapêutico. O facto da formulação ter como base uma microemulsão contribuiu simultaneamente para a hidratação da unha e potenciou a via lipídica para a permeação do itraconazol (Pal et al., 2015).

#### 6.3.3.3. Avaliação da Atividade Antifúngica

É crucial que a quantidade de fármaco que permeia a unha atinja níveis terapêuticamente eficazes. Um estudo com a terbinafina demonstrou uma permeação contínua e crescente do fármaco através da placa ungueal. Para além disso, o mesmo estudo revelou que a concentração cumulativa de terbinafina, após 14 dias, foi superior à Concentração Mínima Inibitória (CIM) considerada necessária para impedir o crescimento das espécies de dermatófitos causadores da onicomicose, validando a eficácia potencial da formulação testada (Hui et al., 2013).

**Tabela 3**

*Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em unha humana*

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Ciclopirox	Álcool benzílico (conservante) Óleo mineral (plastificante e emoliente) Óleo de pinho (solvente)	Verniz medicamentoso (Ciclopirox a 8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de permeabilidade do fármaco superior veiculado em excipientes lipófilos (700-800 <math>\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}</math>)</li> </ul>	(Hafeez et al., 2014)
Ciclopirox	Álcool (promotor de solubilidade) BHT (agente antioxidante) PVP K-30 (agente viscosificante) PEG 400 e ácido benzoico (promotores de permeação) Glicerina (emoliente e co-solvente) Propilenoglicol (co-solvente) Água (solvente)	Gel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gel de Ciclopirox permeou mais ao longo da unha, à medida que aumenta a voltagem por Iontoforese (3-12 V)</li> </ul>	(Nair et al., 2013)
Itraconazol	Carbopol 934P (agente gelificante) Álcool benzílico e miristato de isopropilo (fase oleosa) Pluronic F68 (agente surfactante) Água (solvente) Ureia (promotor de permeação)	Gel (contendo como base uma microemulsão)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formulação c/ ureia: aumentou o valor de Itraconazol que permeou para mais do dobro (0,5%)</li> <li>Formulação s/ ureia: valores eram cerca de 0,1-0,2%</li> </ul>	(Pal et al., 2015)
Terbinafina	Propilenoglicol (agente humectante) Tween <sup>®</sup> 80 (agente emulsivo) Hidróxido de sódio (regulador pH) EDTA (agente quelante) Acetato de etilo (solvente)	Creme (Terbinafina a 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de Terbinafina que permeou através da unha superior ao longo dos 14 dias: 0,5 %/dia, no 1º dia e 2,2 %/dia, no 14º dia</li> </ul>	(Hui et al., 2013)

**BHT** – Butilhidroxitolueno; **EDTA** – Ácido Etilenodiaminotetracético; **PEG 400** – Polietilenoglicol 400; **PVP K-30** – Polivinilpirrolidona K-30

#### 6.4. Modelos Sintéticos (Polímeros)

Os modelos sintéticos são frequentemente encontrados em diversos estudos realizados na avaliação da permeabilidade de fármacos. Estes modelos podem incluir polímeros, como hidrogéis de gelatina/agarose, policaprolactona, ou polímeros acrílicos, mas os mais relevantes são os filmes de queratina reconstituída, que utilizam um biopolímero para simular a estrutura ungueal.

##### 6.4.1. Vantagens

Estes modelos sintéticos oferecem uma elevada reprodutibilidade dos resultados obtidos devido à ausência de variabilidade biológica entre as amostras. Para além de que a utilização de modelos sintéticos confere um maior controlo sobre as variáveis experimentais em avaliação (Lusiana et al., 2013).

##### 6.4.2. Desvantagens

Estes modelos sintéticos carecem da complexidade biológica e estrutural da unha humana, não sendo totalmente fiéis à barreira *in vivo* (Valkov et al., 2020).

##### 6.4.3. Resultados de Estudos

###### 6.4.3.1. Impacto dos Veículos e dos Promotores de Permeação

A influência do veículo na permeação é um foco comum nestes estudos.

Para além de veiculado num creme, estudo previamente mencionado na secção do casco bovino, o sertaconazol foi também incorporado em filmes de queratina reconstituída (Kracht & Müller-Goymann, 2020). O coeficiente de permeabilidade obtido deste caso foi de  $7,10 \times 10^{-7} \text{ cm.s}^{-1}$ . Este valor é aproximadamente 30 vezes superior ao obtido no casco de bovino ( $0,233 \times 10^{-7} \text{ cm.s}^{-1}$ ), o que sugere que o filme de queratina reconstituída representa uma barreira menos robusta, mas confirma a importância do veículo aquoso na promoção da permeação (Kracht & Müller-Goymann, 2020).

###### 6.4.3.2. Avaliação da Atividade Antifúngica

Estes modelos são também úteis para avaliar a atividade antifúngica intrínseca dos fármacos. Em dois estudos, a terbinafina e o ciclopirox demonstraram uma elevada inibição do crescimento fúngico em amostras de filme de queratina reconstituída, em comparação aos restantes compostos antifúngicos e/ou diferentes formulações utilizadas, resultando num halo de inibição de crescimento do fungo superior (Lusiana et al., 2013;

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

Täuber & Müller-Goymann, 2016). Numa comparação direta, ambos os fármacos apresentaram halos de inibição semelhantes ( $9,75 \pm 0,5$  mm para o Ciclopirox, e  $7,75 \pm 1,5$  mm para a Terbinafina), revelando ter uma atividade antifúngica comparável neste modelo (Täuber & Müller-Goymann, 2014).

**Tabela 4***Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em filmes de queratina reconstituída*

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Terbinafina	Poloxamer 407 (agente viscosificante) Miglyol® 812N (agente emoliente) Álcool isopropílico (co-solvente) Água (solvente)	Hidrogel (Terbinafina a 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não Referido (NR)</li> </ul>	(Lusiana et al., 2013)
Sertaconazol	Poloxamer 407 (agente emulsivo O/A) Propilenoglicol (agente humectante) Álcool isopropílico (co-solvente) Água (solvente)	Creme (emulsão O/A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulação com baixa viscosidade e elevado conteúdo aquoso melhora solubilidade do Sertaconazol</li> <li>• Coeficiente de permeabilidade = <math>7,10 \times 10^{-7} \text{ cm.s}^{-1}</math></li> </ul>	(Kracht & Müller-Goymann, 2020)
Ciclopirox	Poloxamer 407 (agente viscosificante) Propilenoglicol (agente humectante) Água (solvente)	Solução (Ciclopirox a 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não Referido (NR)</li> </ul>	(Täuber & Müller-Goymann, 2016)
Ciclopirox Terbinafina	Poloxamer 407 (agente viscosificante) Propilenoglicol (agente humectante) Água (solvente)	Solução (Ciclopirox e Terbinafina a 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não Referido (NR)</li> </ul>	(Täuber & Müller-Goymann, 2014)

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

## 6.5. Modelos baseados em Queratina Purificada

Filmes preparados a partir de queratina purificada, isolada de fontes humanas ou animais, são utilizados como modelos simplificados para a avaliação da permeabilidade de fármacos, focando-se no principal componente químico da unha.

### 6.5.1. Vantagens

Este modelo é vantajoso por replicar as propriedades químicas da queratina da placa ungueal, permitindo estudar interações específicas entre o fármaco e esta proteína (Matsuda et al., 2016).

### 6.5.2. Desvantagens

Apesar da sua relevância química, a nível estrutural, os modelos baseados em queratina purificada carecem da organização tridimensional complexa, que é característica da unha humana (Matsuda et al., 2016).

### 6.5.3. Resultados de Estudos

#### 6.5.3.1. Comparação entre Formas Farmacêuticas

A forma farmacêutica influencia diretamente a permeação nestes modelos. Num estudo que comparou uma solução de efinaconazol em diferentes concentrações (5% e 10%) com vernizes medicamentosos, a taxa de permeação do fármaco em solução foi significativamente superior, atingindo níveis de permeação próximos de 50%, enquanto que nos vernizes, a permeação não ultrapassou os 10% (Sugiura et al., 2014).

#### 6.5.3.2. Avaliação da Atividade Antifúngica

Estes modelos permitem também comparar a capacidade de diferentes fármacos para permear uma barreira de queratina. Num estudo em que foram avaliados vários compostos antifúngicos, sob a forma de soluções a 5%, o efinaconazol apresentou a permeação superior através dos filmes de queratina utilizados, atingindo valores de 50%, enquanto que os restantes fármacos antifúngicos (amorolfina, ciclopirox, luliconazol e terbinafina) não ultrapassaram 20%. Este resultado sugere uma capacidade superior do efinaconazol para atravessar a queratina em comparação com os outros compostos antifúngicos (Matsuda et al., 2016).

O estudo de um novo fármaco, com forte potencial no tratamento da onicomicose, caracterizado pelo seu baixo peso molecular e baixa afinidade para a queratina, revelou

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

resultados promissores. Na forma de solução a 10%, os valores de permeação deste composto antifúngico foram superiores a 50%. Embora necessite de mais investigação, as propriedades desta molécula indicam um elevado potencial para a terapêutica transungueal (Kubota-Ishida et al., 2018).

**Tabela 5**

*Estudo da permeabilidade de fármacos antifúngicos em filmes de queratina purificada*

<b>Agente antifúngico</b>	<b>Formulação (função)</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Resultados de permeabilidade</b>	<b>Referência</b>
Amorolfina Ciclopirox Efinazonazol Luliconazol Terbinafina	Não Referido (NR)	Solução (Amorolfina, Ciclopirox, Efinazonazol, Luliconazol e Terbinafina a 5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de Efinazonazol que permeou = 50%</li> <li>• Restantes fármacos apresentaram valores de permeação não superiores a 20%</li> </ul>	(Matsuda et al., 2016)
Efinazonazol	Não Referido (NR)	Solução (Efinazonazol a 5% e a 10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de Efinazonazol que permeou = 50%</li> <li>• Formas convencionais: verniz medicamentoso não ultrapassou os 10%</li> </ul>	(Sugiura et al., 2014)
ME1111 Tavaborol	Propilenoglicol (agente humectante) Etanol (solvente)	Solução (Tavaborol a 5% e ME1111 a 10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução de Tavaborol a 5%: apresentou valores cerca de 25%</li> <li>• Solução de ME1111 a 10%: ultrapassou a faixa dos 50%.</li> <li>• Ambos permearam mais do que formas convencionais</li> </ul>	(Kubota-Ishida et al., 2018)

## 6.6. Modelos Tridimensionais (3D)

A simulação de modelos de unha através de estruturas tridimensionais (3D) *in vitro* tem vindo a ser explorada com o objetivo de produzir unhas artificiais com o recurso à utilização de técnicas de bioengenharia e de impressão 3D.

### 6.6.1. Vantagens

A utilização de estruturas tridimensionais procuram replicar a morfologia complexa da unha, permitindo estudos mais sofisticados relativos, por exemplo, às interações fármaco-unha (Urso et al., 2025).

### 6.6.2. Desvantagens

Este tipo de modelo ainda se encontra em fase de desenvolvimento, o que se traduz em elevados custos, maior morosidade e dificuldade na sua produção (Sil et al., 2019).

### 6.6.3. Resultados de Estudos

A investigação com modelos 3D de unha ainda é escassa, limitando a generalização dos resultados. Num estudo, realizado no ano de 2019, recorreu-se a um modelo tridimensional (3D), utilizando uma matriz para representar a unha humana e avaliar a permeabilidade do ciclopirox. Ao fim de um período de 14 dias, o fármaco não conseguiu permear através da matriz tridimensional. Este resultado evidencia que os modelos 3D atuais ainda necessitam de otimização para replicar adequadamente as propriedades de barreira da unha humana em estudos de permeação (Sil et al., 2019).

## 6.7. Modelos Computacionais

Os modelos computacionais, também designados *in silico*, utilizam simulações matemáticas para prever e avaliar a permeabilidade de fármacos.

### 6.7.1. Vantagens

Estes modelos permitem a triagem rápida de fármacos e a otimização de formulações sem a necessidade de amostras biológicas, acelerando a fase inicial de desenvolvimento (Fatima et al., 2021).

### 6.7.2. Desvantagens

Esta tecnologia ainda carece de mais dados obtidos de estudos para a sua validação, pois os modelos atuais tendem a simplificar excessivamente a complexidade da matriz ungueal (Fatima et al., 2021).

### 6.7.3. Resultados de Estudos

Os modelos *in silico* são frequentemente usados numa abordagem híbrida: uma triagem computacional inicial para selecionar os candidatos mais promissores, seguida de uma validação experimental.

Um estudo de 2021 ilustra esta abordagem:

- 1. Triagem *in silico*:** Numa primeira fase, ao ser comparada com outros antifúngicos (ciclopirox, efinaconazol, tavaborol e tioconazol), a amorolfina foi selecionada por ter apresentado a menor energia de ligação na interação com a queratina, o que sugere uma menor afinidade e, potencialmente, uma maior difusão.
- 2. Desenvolvimento e validação experimental:** O fármaco selecionado foi então incorporado numa formulação de nanoemulgel. Esta formulação foi otimizada com excipientes como a vitamina E (atividade antioxidante) e o ácido undecilénico (frequentemente utilizado em associação no tratamento de micoses superficiais) e de surfactantes (Tween<sup>®</sup> 80 e Transcutol<sup>®</sup>), e testada experimentalmente.

Quando comparados os resultados de permeabilidade da amorolfina na formulação inicial de nanoemulgel e na formulação comercializada, os valores foram semelhantes, sendo respetivamente, 6 mg/cm<sup>2</sup> e 5,5 mg/cm<sup>2</sup>. Contudo, após a otimização da formulação, quando comparadas as duas formulações de nanoemulgel (inicial vs otimizada), os valores de permeabilidade demonstraram que o nanoemulgel (otimizado) apresentou uma percentagem de permeação superior aos 70%, sendo que o nanoemulgel (inicial) apresentou uma percentagem cerca de 50% (Fatima et al., 2021).

## 7. Conclusão

A presente dissertação de mestrado teve como objetivo rever criticamente a literatura sobre a onicomicose, com especial atenção à caracterização dos modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de diversos compostos antifúngicos.

A onicomicose é uma infecção fúngica crónica da unidade ungueal, com prevalência global de cerca de 5,5%, constituindo um problema relevante de saúde pública. Afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino em idade avançada e associa-se a limitações funcionais, dor e impacto psicossocial significativo. A sua etiologia está maioritariamente ligada a dermatófitos, sendo as espécies do género *Trichophyton* as mais prevalentes.

Apesar dos avanços terapêuticos, seja por via oral ou tópica, persistem diversas limitações significativas, sobretudo no que diz respeito à baixa permeabilidade da placa ungueal e à elevada taxa de recidivas. Estes fatores comprometem a eficácia e a adesão terapêutica, justificando a procura de novas estratégias.

Neste contexto, este trabalho académico permitiu analisar, de forma detalhada, o papel dos modelos miméticos da unha no estudo da permeabilidade de diversos compostos antifúngicos, evidenciando os desafios e as oportunidades na área.

Os modelos tradicionais de estudo da permeabilidade ungueal, embora úteis, carecem de padronização e nem sempre replicam a fisiologia da unha humana, limitando a sua capacidade preditiva. Já os modelos inovadores — incluindo matrizes de queratina, sistemas tridimensionais (3D) e simulações computacionais — abrem novas perspetivas, sobretudo quando aliados a estratégias emergentes, como a utilização de promotores de permeação (ex.: ureia), sistemas nanoestruturados, iontoforese ou combinações terapêuticas.

Para além disso, o impacto da onicomicose não é sentido simplesmente do ponto de vista clínico, afetando também a qualidade de vida dos doentes e sobrecarregando os sistemas de saúde. Deste modo, é fundamental a promoção de uma abordagem multidisciplinar que envolva a investigação farmacêutica, a inovação tecnológica e a educação do doente, para reduzir o risco de resistência antifúngica por parte dos agentes etiológicos causadores de onicomicose mais comuns e, visando sempre o melhoramento da adesão ao tratamento e efetividade na concretização do mesmo.

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses

As perspetivas futuras apontam para a integração de diferentes modelos experimentais com abordagens computacionais, favorecendo a translação rápida dos resultados laboratoriais para a prática clínica.

Em suma, esta análise sistemática reforça a necessidade de continuar a investir na investigação de modelos experimentais de avaliação da permeabilidade ungueal, robustos, inovadores e padronizados, capazes de apoiar o desenvolvimento de terapias antifúngicas mais eficazes, seguras, acessíveis e personalizadas. Apenas assim será possível avançar para soluções terapêuticas que respondam de forma concreta às necessidades reais dos doentes com onicomicose.

## 8. Referências Bibliográficas

- Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., & Chauhan, M. K. (2020a). Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*, 30(2), 100949. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100949>
- Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., & Chauhan, M. K. (2020b). Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(2), 100949. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100949>
- Almuqbil, R. M., Sreeharsha, N., & Nair, A. B. (2022). Formulation-by-Design of Efinaconazole Spanlastic Nanovesicles for Transungual Delivery Using Statistical Risk Management and Multivariate Analytical Techniques. *Pharmaceutics*, 14(7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071419>
- Amra, K., & Momin, M. (2019). Formulation evaluation of ketoconazole microemulsion-loaded hydrogel with nigella oil as a penetration enhancer. *J Cosmet Dermatol*, 18(6), 1742-1750. <https://doi.org/10.1111/jocd.12945>
- Barac, A., Stjepanovic, M., Krajisnik, S., Stevanovic, G., Paglietti, B., & Milosevic, B. (2024). Dermatophytes: Update on Clinical Epidemiology and Treatment. *Mycopathologia*, 189(6), 101. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00909-3>
- Baran, R., & Hay, R. J. (2014). [New clinical classification for onychomycoses]. *J Mycol Med*, 24(4), 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.004> (Nouvelle classification clinique des onychomycoses.)
- Barot, B. S., Parejiya, P. B., Patel, H. K., Mehta, D. M., & Shelat, P. K. (2012). Microemulsion-based antifungal gel delivery to nail for the treatment of onychomycosis: formulation, optimization, and efficacy studies. *Drug Delivery and Translational Research*, 2(6), 463-476. <https://doi.org/10.1007/s13346-012-0109-8>
- Bermudez, N. M., Rodríguez-Tamez, G., Perez, S., & Tosti, A. (2023). Onychomycosis: Old and New. *J Fungi (Basel)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/jof9050559>
- Bombace, F., Iovene, M. R., Galdiero, M., Martora, F., Nicoletti, G. F., D'Andrea, M., Della Pepa, M. E., & Vitiello, M. (2016). Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. *Mycoses*, 59(9), 558-565. <https://doi.org/10.1111/myc.12504>
- Bunyaratavej, S., Srinonprasert, V., Kiratiwongwan, R., Wongdama, S., & Leeyaphan, C. (2022). Onychomycosis in older adults: The age and associated factors affecting the complete cure rate. *Australas J Dermatol*, 63(1), 74-80. <https://doi.org/10.1111/ajd.13686>
- Cammas, C., Carmès, S., Brunelli, F., & Dumontier, C. (2024). Surgical anatomy of the nail. *Hand Surgery and Rehabilitation*, 43, 101644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hansur.2024.101644>
- Christensen, L., Turner, R., Weaver, S., Caserta, F., Long, L., Ghannoum, M., & Brown, M. (2017). Evaluation of the Ability of a Novel Miconazole Formulation To Penetrate Nail by Using Three In Vitro Nail Models. *Antimicrob Agents Chemother*, 61(7). <https://doi.org/10.1128/aac.02554-16>
- Cunha, N., Galhardas, C., Apetato, M., & Lencastre, A. (2018). Toenail Changes in Patients with Diabetes Mellitus with and Without Onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc*, 108(5), 370-374. <https://doi.org/10.7547/17-006>
- Cutrín-Gómez, E., Anguiano-Igea, S., Delgado-Charro, M. B., Gómez-Amoza, J. L., & Otero-Espinar, F. J. (2018). Effect of Penetration Enhancers on Drug Nail Permeability from Cyclodextrin/Poloxamer-Soluble Polypseudorotaxane-Based

- Nail Lacquers. *Pharmaceutics*, 10(4).  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040273>
- Fatima, M., Monawwar, S., Mohapatra, S., Alex, T. S., Ahmed, A., Taleuzzaman, M., Ali, A., Ansari, M. J., Mirza, M. A., & Iqbal, Z. (2021). In Silico Drug Screening Based Development of Novel Formulations for Onychomycosis Management. *Gels*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/gels7040221>
- García-Romero, M. T., & Arenas, R. (2015). New insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J Invest Dermatol*, 135(3), 655-657.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2014.498>
- Ghannoum, M., Mukherjee, P., Isham, N., Markinson, B., Rosso, J. D., & Leal, L. (2018). Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int J Dermatol*, 57(2), 131-138.  
<https://doi.org/10.1111/ijd.13690>
- Gupta, A. K., Paquet, M., & Simpson, F. C. (2013). Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 544-554.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.011>
- Gupta, A. K., Sibbald, R. G., Andriessen, A., Belley, R., Boroditsky, A., Botros, M., Chelin, R., Gulliver, W., Keast, D., & Raman, M. (2015). Toenail Onychomycosis-A Canadian Approach With a New Transungual Treatment: Development of a Clinical Pathway. *J Cutan Med Surg*, 19(5), 440-449.  
<https://doi.org/10.1177/1203475415581310>
- Gupta, A. K., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguet, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2020). Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(9), 1972-1990. <https://doi.org/10.1111/jdv.16394>
- Gupta, A. K., Summerbell, R. C., Venkataraman, M., & Quinlan, E. M. (2021). Nondermatophyte mould onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35(8), 1628-1641. <https://doi.org/10.1111/jdv.17240>
- Gupta, A. K., Venkataraman, M., & Talukder, M. (2022). Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Drugs & Aging*, 39(3), 191-198. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00917-8>
- Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*, 21(6), 525-539. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
- Gupta, A. K., Wang, T., Polla Ravi, S., Mann, A., & Bamimore, M. A. (2024). Global prevalence of onychomycosis in general and special populations: An updated perspective. *Mycoses*, 67(4), e13725. <https://doi.org/10.1111/myc.13725>
- Hafeez, F., Hui, X., Selner, M., Rosenthal, B., & Maibach, H. (2014). Ciclopirox delivery into the human nail plate using novel lipid diffusion enhancers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(6), 838-844.  
<https://doi.org/10.3109/03639045.2013.788016>
- Hui, X., Lindahl, Å., Lamel, S., & Maibach, H. I. (2013). Onychopharmacokinetics of terbinafine hydrochloride penetration from a novel topical formulation into the human nail in vitro. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(9), 1401-1407. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.704041>
- Johnson, C., Sinkler, M. A., & Schmieder, G. J. (2025). Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Nails. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Kappes, S., Faber, T., Nelleßen, L., Yesilkaya, T., Bock, U., & Lamprecht, A. (2021). Improving Transungual Permeation Study Design by Increased Bovine Hoof

- Membrane Thickness and Subsequent Infection. *Pharmaceutics*, 13(12).  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122098>
- Kaynak, E., Göktay, F., Güneş, P., Sayman, E., Turan, D., Baygül, A., & Aytekin, S. (2018). The role of dermoscopy in the diagnosis of distal lateral subungual onychomycosis. *Archives of Dermatological Research*, 310(1), 57-69.  
<https://doi.org/10.1007/s00403-017-1796-2>
- Klaassen, K. M., Dulak, M. G., van de Kerkhof, P. C., & Pasch, M. C. (2014). The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(5), 533-541. <https://doi.org/10.1111/jdv.12239>
- Kline-Schoder, A., Le, Z., & Zderic, V. (2018, 18-21 July 2018). Ultrasound-Enhanced Ciclopirox Delivery for Treatment of Onychomycosis. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC),
- Kracht, T., & Müller-Goymann, C. C. (2020). Antifungal efficacy of liquid poloxamer 407-based emulsions loaded with sertaconazole nitrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119400.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119400>
- Kubota-Ishida, N., Takei-Masuda, N., Kaneda, K., Nagira, Y., Chikada, T., Nomoto, M., Tabata, Y., Takahata, S., Maebashi, K., Hui, X., & Maibach, H. I. (2018). In Vitro Human Onychopharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of ME1111, a New Topical Agent for Onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(1). <https://doi.org/10.1128/aac.00779-17>
- Kushwaha, A., Jacob, M., Shiva Kumar, H. N., Hiremath, S., Aradhya, S., Repka, M. A., & Murthy, S. N. (2015). Trans-ungual delivery of itraconazole hydrochloride by iontophoresis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(7), 1089-1094.  
<https://doi.org/10.3109/03639045.2014.927481>
- Lecerf, P., Abdy, S., Vollono, L., Pastushenko, I., Richert, B., & André, J. (2021). Direct examination, histopathology and fungal culture for the diagnosis of onychomycosis: A retrospective, comparative study on 2245 specimens. *Mycoses*, 64(2), 187-193. <https://doi.org/10.1111/myc.13201>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2019). Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*, 80(4), 835-851. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>
- Lusiana, Reichl, S., & Müller-Goymann, C. C. (2013). Infected nail plate model made of human hair keratin for evaluating the efficacy of different topical antifungal formulations against *Trichophyton rubrum* in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(3), 599-605.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.015>
- Manda, P., Sammeta, S. M., Repka, M. A., & Murthy, S. N. (2012). Iontophoresis across the proximal nail fold to target drugs to the nail matrix. *J Pharm Sci*, 101(7), 2392-2397. <https://doi.org/10.1002/jps.23139>
- Matsuda, Y., Sugiura, K., Hashimoto, T., Ueda, A., Konno, Y., & Tatsumi, Y. (2016). Efficacy Coefficients Determined Using Nail Permeability and Antifungal Activity in Keratin-Containing Media Are Useful for Predicting Clinical Efficacies of Topical Drugs for Onychomycosis. *PLoS One*, 11(7), e0159661.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159661>
- Munteanu, O., Filipoiu, F.-M., Cirstoiu, M. M., Băloiu, A.-I., Petrescu, I.-A., & Bohiltea, R. E. (2021). A Comprehensive Study Regarding the Intrauterine Development of Nails. *Organogenesis*, 17(1-2), 14-19.  
<https://doi.org/10.1080/15476278.2021.1899739>

- Nair, A. B., Singh, K., Shinu, P., Harsha, S., & Al-Dhubiab, B. E. (2013). A comprehensive study to evaluate the effect of constant low voltage iontophoresis on transungual delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(5), 807-815. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.722106>
- Naumann, S., Meyer, J.-P., Kiesow, A., Mrestani, Y., Wohlrab, J., & Neubert, R. H. H. (2014). Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as in vitro and ex vivo model systems. *Journal of Controlled Release*, 180, 60-70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.02.013>
- Pal, P., Thakur, R. S., Ray, S., & Mazumder, B. (2015). Design and development of a safer non-invasive transungual drug delivery system for topical treatment of onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm*, 41(7), 1095-1099. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.931966>
- Pandhi, D., & Verma, P. (2012). Nail avulsion: indications and methods (surgical nail avulsion). *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 78(3), 299-308. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95444>
- Piraccini, B. M., & Alessandrini, A. (2015). Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)*, 1(1), 30-43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>
- Quatrin, P. M., Kaminski, T. F. A., Berlitz, S. J., Guerreiro, I. C. K., Canto, R. F. S., & Fuentefria, A. M. (2020). Ex vivo nail infection as an effective preclinical method for screening of new topical antifungals. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(2), 100938. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100938>
- Queirós, C., Garrido, P. M., Fraga, A., Maia-Silva, J., & Filipe, P. (2022). Nail Surgery: General Principles, Fundamental Techniques, and Practical Applications. *J Cutan Aesthet Surg*, 15(4), 341-354. [https://doi.org/10.4103/jcas.Jcas\\_81\\_21](https://doi.org/10.4103/jcas.Jcas_81_21)
- Saner, M. V., Kulkarni, A. D., & Pardeshi, C. V. (2014). Insights into drug delivery across the nail plate barrier. *Journal of Drug Targeting*, 22(9), 769-789. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2014.929138>
- Shivakumar, H. N., Juluri, A., Desai, B. G., & Murthy, S. N. (2012). Ungual and Transungual drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(8), 901-911. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.637931>
- Sil, B. C., Patel, A., Crowther, J. M., Moore, D. J., Hadgraft, J., Hilton, S. T., & Lane, M. E. (2019). A Preliminary Investigation of Additive Manufacture to Fabricate Human Nail Plate Surrogates for Pharmaceutical Testing. *Pharmaceutics*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060250>
- Solís-Arias, M. P., & García-Romero, M. T. (2017). Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*, 56(2), 123-130. <https://doi.org/10.1111/ijd.13392>
- Sugiura, K., Sugimoto, N., Hosaka, S., Katafuchi-Nagashima, M., Arakawa, Y., Tatsumi, Y., Jo Siu, W., & Pillai, R. (2014). The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(7), 3837-3842. <https://doi.org/10.1128/aac.00111-14>
- Täuber, A., & Müller-Goymann, C. C. (2014). Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. *Mol Pharm*, 11(7), 1991-1996. <https://doi.org/10.1021/mp400711q>
- Täuber, A., & Müller-Goymann, C. C. (2016). In vitro evaluation of the antifungal efficacy of poloxamer 407-based formulations in an infected nail plate model.

*International Journal of Pharmaceutics*, 505(1), 20-23.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.082>

Thomas, J., Jacobson, G. A., Narkowicz, C. K., Peterson, G. M., Burnet, H., & Sharpe, C. (2010). Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther*, 35(5), 497-519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x>

Urso, F. G., Del Prete, S., Foucher, C., Barberis, M., Carriero, F., & Bart, A. (2025). Use of a 3D Model with Reconstructed Human Epidermis Infected with Fungi and Covered with a Bovine Nail to Simulate Onychomycosis and to Evaluate the Effects of Antifungal Agents. *J Fungi (Basel)*, 11(4).

<https://doi.org/10.3390/jof11040285>

Valkov, A., Zinigrad, M., Sobolev, A., & Nisnevitch, M. (2020). Keratin Biomembranes as a Model for Studying Onychomycosis. *Int J Mol Sci*, 21(10).

<https://doi.org/10.3390/ijms21103512>

Verrier, J., & Monod, M. (2017). Diagnosis of Dermatophytosis Using Molecular Biology. *Mycopathologia*, 182(1), 193-202. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0038-z>

Yang, F., Yu, X., Shao, W., Guo, P., Cao, S., Wang, M., Wang, Y., Wu, C., & Xu, Y. (2020). Co-delivery of terbinafine hydrochloride and urea with an in situ film-forming system for nail targeting treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119497.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119497>

Yousef, H., Miao, J. H., Alhajj, M., & Badri, T. (2025). Histology, Skin Appendages. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Youssef, A. B., Kallel, A., Azaiz, Z., Jemel, S., Bada, N., Chouchen, A., Belhadj-Salah, N., Fakhfakh, N., Belhadj, S., & Kallel, K. (2018). Onychomycosis: Which fungal species are involved? Experience of the Laboratory of Parasitology-Mycology of the Rabta Hospital of Tunis. *Journal de Mycologie Médicale*, 28(4), 651-654. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.07.005>

Modelos miméticos da unha utilizados para o estudo da permeabilidade de compostos bioativos em onicomicoses