

ROSEMARY VIEIRA SOUZA SPENAZATO

**FITOTERÁPICO À BASE DE ALFA
BISABOLOL PARA TRATAMENTO DE
ONICOMICOSE**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do
Sapucaí, para obtenção do título de Mestre
em Ciências Aplicadas à Saúde.

POUSO ALEGRE – MG

2022

ROSEMARY VIEIRA SOUZA SPENAZATO

**FITOTERÁPICO À BASE DE ALFA
BISABOLOL PARA TRATAMENTO DE
ONICOMICOSE**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do
Sapucaí, para obtenção do título de Mestre
em Ciências Aplicadas à Saúde.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça

COORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Diba Maria Sebba Tosta de Souza

COORIENTADOR: Prof. Dr. Valter Henrique Marinho dos Santos

POUSO ALEGRE – MG

2022

Spenazato, Rosemary Vieira Souza.

Fitoterápico à base de alfa bisabolol para tratamento de onicomicose. /
Rosemary Vieira Souza Spenazato. -- Pouso Alegre: UNIVÁS, 2022.
x, 46f.: il.

Trabalho Final do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à
Saúde, Universidade do Vale do Sapucaí, 2021.

Título em inglês: Alpha bisabolol-based phytotherapy for
onychomycosis treatment.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Diba Maria Sebba Tosta de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Valter Henrique Marinho dos Santos

1. Onicomicoses. 2. Fitoterapia. 3. Terapia a laser. 4. Óleos vegetais.
I. Título.

CDD: 615.321

UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ

**MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

COORDENADORA: Prof^a. Dr^a. Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça

DEDICATÓRIA

Ao meu pai José Vieira de Souza Neto, ao meu esposo Valdecir Boeno Spenazato e aos meus filhos Carollina de Souza Spenazato e Valdecir Boeno Spenazato Júnior, por terem me apoiado e estarem ao meu lado em todos os momentos, ofereço agora esta conquista. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Finalizo esta etapa importante da minha vida e não posso deixar de expressar os mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que me apoiaram nesta caminhada e contribuíram para a realização deste sonho.

A Deus que esteve sempre ao meu lado e que foi fundamental para a sua realização.

Ao **PROFESSOR DOUTOR JOSÉ DIAS DA SILVA NETO, PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UNIVÁS**, por compartilhar seus conhecimentos.

A minha orientadora, **PROFESSORA DOUTORA ADRIANA RODRIGUES DOS ANJOS MENDONÇA, PROFESSORA E COORDENADORA DO MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DA UNIVÁS**, pelo apoio, paciência, confiança e toda orientação com tanto amor e dedicação desde o início da minha escolha em fazer o Mestrado. Obrigada por me incentivar e não me deixar desistir, você foi perfeita em minha caminhada. A você minha eterna gratidão e admiração.

A minha amiga de caminhada e de especialização, **PROFESSORA, COORIENTADORA, DIBA MARIA SEBBA TOSTA DE SOUZA, PROFESSORA DO MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DA UNIVÁS**: por ser quem me inspirou a chegar até aqui desde a época da faculdade. Gratidão por fazer parte da minha história pessoal e profissional. A você toda minha admiração e respeito.

Ao coorientador, **PROFESSOR DOUTOR VALTER HENRIQUE MARINHO DOS SANTOS, PROFESSOR DO MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DA UNIVÁS**: pelo apoio e confiança durante a realização deste trabalho.

Ao **PROFESSOR DOUTOR PAULO ROBERTO MAIA, PROFESSOR DE BIOESTATÍSTICA DO MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DA UNIVÁS**: pelos valiosos ensinamentos prestados em estatística.

Ao **PROFESSOR MESTRE RODRIGO MACHADO PEREIRA, COORDENADOR DO CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UNIVÁS**: por me ensinar a executar o programa *Image J* com muita disponibilidade e paciência.

A minha querida amiga e sempre **PROFESSORA IZABEL CRISTINA LEMES**, por me apoiar, incentivar e me ajudar a ser a profissional que me tornei com seu exemplo, dedicação e amor ao próximo. Obrigada por tudo, levarei seus ensinamentos sempre comigo.

A **EMPRESA ATINA, INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ATIVOS NATURAIS LTDA**: por conceder o óleo e informações importantes para a realização da pesquisa.

Aos queridos e dedicados **ACADÊMICOS DE MEDICINA, ISADORA FERNANDES DIAS DE OLIVEIRA E VALDECIR BOENO SPENAZATO JÚNIOR** (meu querido filho), por estarem ao meu lado me apoiando e auxiliando em todas as etapas deste trabalho. Sem vocês eu não teria conseguido. Desejo muito sucesso na jornada de vocês e gratidão por todo o empenho durante esta pesquisa.

Aos amigos **ACADÊMICOS DE ENFERMAGEM MANOLO HOMERO MUNOZ ABRIGO, MÁRCIA RAFAELA RODRIGUES E LARISSA SILVEIRA ASCHAR MIZAE**L: pela ajuda durante a coleta de dados. Vocês foram fundamentais durante este percurso.

A minha querida irmã e madrinha, **INEIDE APARECIDA RAMOS DIAS**, por me apoiar em todos os momentos e por me ajudar sempre, quando eu mais preciso, como agora na correção do meu trabalho final. Deus te abençoe sempre!

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação da Universidade do Vale do Sapucaí, **AMANDA MARILYN FIGUEIREDO SILVA, GUILHERME OLIVEIRA SANTOS, GFISLAINE BITTENCURT PEREIRA, TATIANE ROSIDELTA DA SILVA E THALITA APARECIDA MAMEDES**: o meu muito obrigada.

A todas as pessoas que com boa vontade e paciência, participaram como voluntárias na pesquisa, minha eterna gratidão. Que Deus os abençoe!

Aos queridos colegas de curso, pelo companheirismo durante esta caminhada.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!

*“Ter fé é assinar uma folha em branco e deixar
que Deus nela escreva o que quiser”*

Santo Agostinho

SUMÁRIO

1 CONTEXTO.....	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 MÉTODOS.....	7
3.1 Cenário do estudo.....	7
3.2 Período do estudo.....	7
3.3 Aspectos éticos da pesquisa.....	7
3.4 Delineamento do estudo.....	7
3.5 Critérios de inclusão.....	8
3.6 Critérios de não inclusão.....	8
3.7 Critérios de exclusão.....	8
3.8 Obtenção do alfa bisabolol.....	8
3.9 Desenvolvimento da fórmula farmacêutica.....	9
3.10 Procedimento para coleta de dados.....	9
3.11 Análise das lesões.....	12
3.11.1 Cálculo da área com onicomicose.....	12
3.11.2 Índice de Severidade de Onicomicose (ISO).....	13
3.12 Análise estatística.....	14
4 RESULTADOS.....	16
4.1 Descrição dos resultados.....	16
4.1.1 Avaliação do Comprometimento (área).....	17
4.1.2 Avaliação pelo Índice de Severidade de Onicomicose (ISO).....	19
4.2 Produto.....	21
5 DISCUSSÃO.....	22
5.1 Aplicabilidade.....	24
5.2 Impacto Social.....	24
6 CONCLUSÕES.....	26
7 REFERÊNCIAS.....	27
APÊNDICES.....	30
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	30
Apêndice B – Instrumento para coleta de dados.....	32
Apêndice C – Registros fotográficos de pacientes pertencentes a cada um dos três grupos estudados, antes e após o tratamento.....	34

ANEXOS.....	39
Anexo A - Parecer consubstanciado do CEP.....	39
Anexo B - Registro Clinical Trials.....	42
NORMAS ADOTADAS.....	46

RESUMO

Contexto: Onicomicose é uma infecção causada por fungos que se alimentam da queratina. Uma das alternativas para o tratamento são os medicamentos fitoterápicos. **Objetivos:** Desenvolver e avaliar fórmula farmacêutica à base de alfa-bisabolol para tratamento de onicomicose. **Métodos:** Estudo clínico, unicego e longitudinal com amostragem por conveniência. Participaram da pesquisa, 69 voluntários com onicomicose, divididos em três grupos: Grupo Controle (23 participantes): tratamento com Ciclopirox, Grupo estudo A (23 participantes): aplicação do laser e produto à base de alfa-bisabolol e Grupo estudo B (23 participantes): produto à base de alfa-bisabolol. Os produtos tópicos foram utilizados 2 vezes ao dia. Foram realizadas 7 avaliações quinzenais, através da mensuração da área da onicomicose e cálculo do ISO. **Resultados:** 57,1% (36) dos participantes eram do sexo feminino, 63,5% (40) eram casados, 39,6% (25) eram diabéticos, 57,1% (36) já haviam realizado algum tipo de tratamento, 57,1% (36) possuíam hiperqueratose e 88,8% (56) apresentavam descolamento de unha. Os 3 grupos apresentaram diminuição da área comprometida a partir da 1ª quinzena da avaliação. Quando comparadas as áreas entre os grupos ao longo das quinzenas, houve redução maior no grupo B, a partir da 7ª quinzena. Os 3 grupos apresentaram diminuição dos ISOs a partir da 1ª quinzena de avaliação. Quando comparados os ISOs entre os grupos ao longo das quinzenas, houve redução maior no grupo B, a partir da 6ª quinzena. **Conclusão:** O produto desenvolvido diminuiu tanto a área do comprometimento da onicomicose, quanto o ISO, apresentando melhores resultados que o Ciclopirox entre a 6ª e 7ª quinzena de tratamento.

Palavras-chave: Onicomicoses. Fitoterapia. Terapia a laser. Óleos vegetais.

ABSTRACT

Background: Onychomycosis is an infection caused by fungi that feed on keratin. One of the alternatives for treatment are herbal medicines. **Objectives:** To develop and evaluate alpha-bisabolol-based pharmaceutical formula for the treatment of onychomycosis. **Methods:** Clinical study, single-blind and longitudinal, with convenience sampling. Sixty-nine volunteers with onychomycosis participated in the research, divided into three groups. Control Group (23 participants): treatment with Ciclopirox, Study Group A (23 participants): laser application and alpha-bisabolol-based product and Study Group B (23 participants): alpha-bisabolol-based product. The products were used twice a day. Seven fortnightly evaluations were carried out, by measuring the area of onychomycosis and calculating the ISO. Results: 57.1% (36) of the participants were female, 63.5% (40) were married, 39.6% (25) were diabetic, 57.1% (36) had already undergone some type of treatment, 57.1% (36) had hyperkeratosis and 88.8% (56) had nail detachment. The 3 groups presented reduction of the compromised area after the 1st fortnight of evaluation. When compared as areas between groups over the fortnights, there was a greater reduction in group B after the 7th fortnight. The 3 groups presented reduction of ISOs from the 1st fortnight of evaluation. When comparing the ISOs between the groups over the fortnights, there was a greater reduction in group B after the 6th fortnight. **Conclusion:** The product developed reduced both onychomycosis area and the ISO, showing better results than Ciclopirox between the 6th and 7th fortnight of treatment.

Keywords: Onychomycosis. Phytotherapy. Laser Therapy. Plant oils.

1 CONTEXTO

Onicomicose é uma infecção causada por fungos que se alimentam da queratina, uma proteína que forma a maior parte das unhas. As unhas dos pés são as mais afetadas por enfrentarem ambientes úmidos, escuros e quentes, sendo esse ambiente considerado ideal para o crescimento dos fungos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017a).

A onicomicose é uma das infecções fúngicas das unhas mais prevalentes e graves, afeta uma ampla população em todo o mundo. Pode levar a várias variações nas unhas como espessamento, desintegração e endurecimento da mesma (AGGARWAL *et al.*, 2020).

O nome técnico da unha é aparelho ungueal. Ele é formado por: Lâmina ungueal, a unha propriamente dita; Leito ungueal, pele que fica logo abaixo da lâmina; Matriz ou fábrica da unha e tecidos periungueais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017b).

Na Figura 1 observa-se estruturas das unhas, que são: dobra ungueal proximal, lúnula, placa ungueal e hiponíquio.



Figura 1 – Anatomia da unha.

Fonte: MARTINS (2009), apud REZENDE (2015).

A onicomicose é uma doença que afeta grande parte da população, porém muitas vezes é negligenciada, sendo crescente o número de acometidos pelo mundo (REZENDE, 2015).

A micose pode levar a unha a ficar espessa, o que é conhecido popularmente como “unha de telha” ou “unha de gavião”, porém nem toda a unha com esse aspecto sofre de micose, isso pode acontecer também pelo uso de sapatos apertados durante muitos anos. O

espessamento ocorre quando as unhas ficam mais duras, grossas e, geralmente, também escurecidas, podendo causar dor (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017a).

A onicomicose no passado era vista como problema essencialmente cosmético, atualmente é considerada doença debilitante apresentando efeitos físicos e psicológicos negativos sobre o paciente, podendo resultar em complicações e incapacidades. O custo do tratamento dessas complicações e os dias de trabalho perdidos geram considerável prejuízo financeiro (LECHA *et al.*, 2005). Para os pacientes crônicos, como os diabéticos, a gravidade da onicomicose abrange além de aspectos econômicos, sendo considerado um dos preditores mais significativos de úlcera dos pés, podendo evoluir para aspectos debilitantes como a amputação do membro (MAYSER *et al.*, 2009).

A micose, quando instalada na unha, pode causar ao descolamento da borda livre, uma forma, mais frequente, em que a unha se descola, iniciando geralmente pelos cantos onde o espaço fica oco, podendo acumular restos de queratina e bactérias, além dos fungos. O aspecto da lesão é amarelado ou esbranquiçado, porém, nem toda a unha que está descolada sofre de micose, podendo ocorrer também pelo trauma de unhas compridas nos sapatos e em pessoas que correm ou praticam esportes de impacto como tênis e futebol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017a).

Os sistemas de tratamento oral e tópico são os mais desejáveis no tratamento das onicomicoses porém a eficácia dos resultados é baixa, resultando em uma taxa de recaída de 25 a 30%. Devido à toxicidade sistêmica e várias outras desvantagens associadas à terapia oral como gastrointestinal e hepatotoxicidade, a terapia tópica é comumente mais utilizada pois melhora a adesão do paciente e reduz o custo do tratamento (AGGARWAL *et al.*, 2020).

Há um aumento na incidência das onicomicoses especialmente em populações de risco, este se torna um problema difícil de se tratar, pois a eficácia da maioria dos agentes antifúngicos é relativamente baixa (GUPTA *et al.*, 2021).

O tempo de tratamento da onicomicose é diferente para as unhas dos pés e das mãos, a duração é, em média, de seis meses, podendo chegar a um ano, isso porque depende do crescimento das unhas que é lento. O crescimento da unha leva cerca de oito meses para as unhas dos pés e quatro meses para as unhas das mãos. É importante não interromper o tratamento antes do tempo recomendado, mesmo achando que a unha melhorou, pois a infecção pode ainda estar presente e isso pode interferir na cura da onicomicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017a).

O tratamento oral é o método de tratamento mais antigo utilizado quando 50% das unhas ou mais são afetadas, entre os medicamentos antifúngicos mais utilizados temos a griseofulvina, o cetoconazol, o itraconazol, o fluconazol e a terbinafina. Devido ao crescimento das unhas ser lento, o tratamento com antifúngicos orais necessitam de longa duração, isto pode levar a efeitos colaterais importantes e interações medicamentosas (AGGARWAL *et al.*, 2020).

A terapia oral é indicada quando mais de 50% da lâmina ungueal distal está comprometida, quando a área da matriz ungueal está envolvida e nos casos em que o transporte da droga tópica na lâmina ungueal é inadequado, entretanto, inúmeros fatores devem ser considerados quando se opta por essa terapia, uma vez que os antifúngicos orais estão associados a um maior risco de efeitos adversos sistêmicos e interações medicamentosas (LECHA *et al.*, 2005).

Os antifúngicos orais têm alta taxa de cura, mas apresentam várias desvantagens, como a longa duração da terapia, efeitos colaterais como toxicidade hepática e distúrbios cardíacos. Por outro lado, os antifúngicos tópicos apresentam efeitos colaterais mínimos e são mais aderentes ao paciente (AGGARWAL *et al.*, 2020).

Pacientes diabéticos que sofrem com onicomicoses, neuropatia ou doença arterial periférica têm um risco aumentado de desenvolver complicações nos pés relacionados ao diabetes e ao tratamento. Novas modalidades de tratamento eficazes e seguras são necessárias para pacientes com diabetes que apresentam fatores de risco para complicações nos pés relacionados ao diabetes, a fim de minimizar os riscos de desenvolver úlceras, minimizando o desconforto e as complicações relacionadas ao tratamento, causadas pelos cuidados usuais atuais (NIJENHUIS-ROSIEN *et al.*, 2015).

Segundo Boulton (2004), o risco ao longo da vida de uma pessoa com diabetes desenvolver complicações nos pés pode ser alta, cerca de 25%, estimando-se que a cada 30 segundos uma pessoa com *diabetes mellitus* tem um membro amputado em algum lugar do mundo.

A onicomicose é mais frequente em pacientes diabéticos do que na população em geral, especialmente naqueles que sofrem de distúrbios de mobilidade na região plantar, nos dedos dos pés e nas unhas, condições que podem induzir a necrose da pele por calçado constritivo (LEVY, 1997; MCCARTHY *et al.*, 1994).

Em pacientes com diabetes mellitus, o risco de complicações podais é preocupante, especialmente àqueles que não realizam a prática do autocuidado da pele, unhas e dos pés de maneira correta. Como exemplo, o uso de calçado inadequado e higiene precária, proporcionando fixação e desenvolvimento de fungos nesses locais, agravando situações em que existem lesões,

disseminando a infecção ou dificultando a cicatrização de tecidos comprometidos. Assim, observa-se a importância da prevenção de lesões fúngicas nesses pacientes uma vez que o uso de antifúngicos orais não é indicado para pacientes tratados com hipoglicemiantes orais (medicações para controle da elevada glicemia) por poder afetar a capacidade hepática do paciente, deixá-lo longe de manter seu controle glicêmico e ainda levar ao risco de interações medicamentosas, o que prejudica a eficácia de tais medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Um grande estudo prospectivo mostrou que a onicomicose está entre os preditores mais significativos de úlcera nos pés. A gravidade da onicomicose pode estar associada ao período em que a pessoa teve a infecção, sendo assim é aconselhável uma intervenção precoce devido à natureza progressiva da infecção por fungos pois se não tratadas, as unhas dos pés podem ficar espessas, causando pressão e irritação, atuando como gatilho para complicações mais graves (MAYSER *et al.*, 2009).

A importância do uso de antifúngicos tópicos reduz o tempo de tratamento e isso é de extrema importância para a adesão do paciente, visto que há dificuldade na penetração das drogas na lesão e remoções cirúrgicas ou químicas da unha afetam sua aparência e conseqüentemente, a qualidade de vida do paciente. Nos últimos anos os tratamentos a laser, Terapia Fotodinâmica (PDT) em onicomicoses tornaram-se cada vez mais populares devido à sua eficácia sem efeitos colaterais graves, especialmente entre idosos, pacientes imunocomprometidos e paciente com disfunção hepática ou renal (BHATTA *et al.*, 2017).

A terapia fotodinâmica apresenta como principal mecanismo de ação, reações dentro das células com a formação de espécies reativas de oxigênio, induzindo danos na membrana celular dos fungos, levando à lise de suas células (BHATTA *et al.*, 2017).

Para tratamentos de onicomicoses existem também os fitofarmacêuticos que são medicamentos cujos ingredientes ativos são exclusivamente de origem vegetal ao contrário da maioria das substâncias ativas químicas sintéticas e de substâncias puras de origem biogênica. A substância ativa dos fitofarmacêuticos é uma mistura multicomponente que exige demandas particularmente altas de qualidade e análise. Os medicamentos à base de plantas são geralmente considerados de risco relativamente baixo tendo como característica especial uma taxa de efeito colateral mais baixa do que os medicamentos sintéticos, sendo que, o uso desses medicamentos fitoterápicos raramente leva a reações indesejáveis, porém em alguns casos podem acontecer reações medicamentosas (KOPP *et al.*, 2013). A fitoterapia é a ciência de utilidade terapêutica que faz uso de plantas para auxiliar no tratamento de doenças ou como agentes fomentadores de saúde (FREIRE *et al.*, 2018).

A candeia (*Eremanthus erythropappus*) é uma espécie florestal nativa do Brasil, com ocorrência natural concentrada principalmente na Serra da Mantiqueira e Serra do Espinhaço, no Estado de Minas Gerais. A sua madeira é utilizada, por exemplo, como moirão de cerca, pela sua durabilidade e como produtora de óleo, cujo principal produto é o alfa-bisabolol, que tem propriedades antibacterianas. O alfa-bisabolol é um produto aromático de alto valor de mercado, usado na fabricação de medicamentos e cosméticos (MORI, 2008).

O bisabolol é um álcool sesquiterpeno com a fórmula química C₁₅H₂₆O (PERBELLINI *et al.*, 2004). O alfa-bisabolol também é conhecido como levomenol e está presente em várias plantas, podendo ser obtido por hidrodestilação de *Matricaria chamomilla*, *Salvia runcinata*, *Vanillosmopsis sp.* e *Myoporum grassifolium*. A principal aplicação do alfa-bisabolol no setor farmacêutico está relacionada às suas propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas, antialérgicas, permeação de medicamentos e vermífugos (KAMATOU e VILJOEN, 2009). Khoury *et al.*, 2019, sugerem um papel crucial do alfa-bisabolol presente no óleo de *H. lobelii*, com atividade antimicrobiana, levando a mudanças morfológicas drásticas, particularmente em células fúngicas dermatofíticas (KHOURY *et al.*, 2019); enquanto Jahanshiri *et al.* (2017), indicou que o crescimento fúngico foi inibido de forma dependente da dose com o aumento das concentrações de alfa-bisabolol.

O presente estudo é de grande relevância, pois muitas pessoas sofrem com a onicomicose, a qual acomete pessoas de todas as idades e é uma doença de difícil tratamento, podendo ocasionar complicações principalmente nas pessoas com Diabetes melitus.

O tratamento atual apresenta grandes dificuldades devido à demora e ao seu alto custo. Devido ao crescente número de casos de onicomicose em indivíduos imunossuprimidos e o crescimento da população idosa em todo o mundo, surge a necessidade de explorar os tratamentos utilizados na prática clínica e a busca de alternativas mais eficazes e vantajosas (REZENDE, 2015).

2 OBJETIVOS

Desenvolver e avaliar fórmula farmacêutica à base de Alfa bisalolol para o tratamento de onicomicose.

3 MÉTODOS

3.1 Cenário do estudo

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Estomaterapia do Núcleo de Assistência e Ensino em Enfermagem (NAEENF) do Hospital das Clínicas Samuel Libânio e no Ambulatório de Estomaterapia e Podiatria Clínica Ampare, Pouso Alegre, MG.

3.2 Período do estudo

O período do estudo foi de agosto de 2020 a junho de 2021.

3.3 Aspectos éticos da pesquisa

A autonomia dos participantes do estudo foi respeitada pela livre decisão de participar da pesquisa, após o fornecimento das orientações que subsidiaram a sua decisão. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice A) oficializou a decisão dos participantes do estudo de maneira livre e espontânea.

O presente estudo obedeceu aos preceitos estabelecidos pela Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que dispõe acerca dos aspectos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos. Foram respeitados os aspectos éticos relacionados com anonimato total dos pacientes. Foram considerados, também do ponto de vista ético, os valores culturais de cada participante.

O trabalho foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética conforme protocolo 4.154.223 (Anexo A).

3.4 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo clínico, por conveniência, unicego e longitudinal. Fizeram parte da pesquisa, 69 voluntários com onicomicose.

3.5 Critérios de inclusão

Voluntários que possuíam onicomicoses nas unhas dos pés ou das mãos, diabéticos, não diabéticos, não gestantes, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, sem restrição quanto à etnia, escolaridade e classe social que aceitaram participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

3.6 Critérios de não inclusão

Voluntários que apresentassem algum processo alérgico já conhecido aos tratamentos Ciclopirox e ao Alfa Bisabolol e pacientes com história de neoplasia em local próximo à lâmina ungueal.

3.7 Critérios de exclusão

Voluntários que desistiram da participação da pesquisa e aqueles que apresentaram reação alérgica ao produto tópico utilizado.

3.8 Obtenção do alfa bisabolol

O óleo essencial utilizado durante a pesquisa, o alfa- bisabolol, foi concedido pela empresa ATINA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ATIVOS NATURAIS LTDA, a partir de uma solicitação ao biólogo responsável.

A extração do óleo essencial da madeira de Candeia foi realizada através de processos físicos, limpos e amigáveis, de arraste a vapor e fracionamento a vácuo. É um produto de altíssima pureza, com teor mínimo 95% do isômero ativo do Alfa-Bisabolol, e o AIBi® é o único Bisabolol de Candeia do mercado que atende às exigentes normas de certificação socio-ambiental do FSC® (Código de Licença: FSC-C019578). A Atina certificou 100% de sua produção pelo Ecocert, seguindo as normas de certificação orgânica NOP/USDA e Lei de Orgânicos do Brasil.

O composto é derivado da casca da árvore de Candeia, em forma de óleo essencial, cujo referido material consta registrado no Herbário do Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG – Herbário BHCB sob o nº163673.

A chegada da madeira, devidamente selecionada na fábrica, passa por um picador para se tornar material particulado, com baixa granulometria de forma, que facilite a extração do óleo essencial. Após passar pelo picador, não há controle de granulometria. A madeira é colocada nas dornas para extração.

Em seguida, as dornas são fechadas e aplica-se vapor d'água. Durante esse período, o vapor entra através de uma tubulação, pela parte inferior da dorna e atravessa toda a madeira e, por arraste, retira as partículas de óleo essencial que se encontram nos cavacos. O vapor com as partículas de óleo essencial é coletado por uma tubulação, na parte superior da dorna, que conduz essa mistura para o condensador. Na etapa seguinte, o óleo essencial de candeia é enviado para um destilador onde se obtêm a separação do alfa-bisabolol de outros compostos com pesos moleculares diferentes (frações pesadas e frações leves) que são devidamente descartadas sem agressão ao meio ambiente.

3.9 Desenvolvimento da fórmula farmacêutica

Para o preparo e desenvolvimento da fórmula farmacêutica foi utilizado 90% de vaselina líquida e 10% do alfa-bisabolol, sendo realizada por homogeneização simples.

A formulação foi colocada em frasco conta gotas de 30 ml, previamente esterilizado, com data de validade de até 180 dias.

A manipulação do produto foi realizada em Pouso Alegre, MG, em uma Farmácia de Manipulação, pelos funcionários da farmácia, perante anuência da farmacêutica responsável.

3.10 Procedimento para coleta de dados

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Apêndice A), os participantes responderam a um instrumento para coleta de informações a respeito de suas características pessoais (Apêndice B).

A pesquisa teve início com 23 participantes do Grupo controle, 23 do Grupo estudo A e 23 do Grupo estudo B com um total de 69 participantes, porém 06 desistiram. Não

compareceram para avaliação na primeira quinzena. Por isso foram excluídos do estudo 04 participantes do Grupo controle e 02 do Grupo estudo A.

Não foi realizado recrutamento. Os participantes que frequentavam o Núcleo de Assistência e Ensino em Enfermagem (NAEENF) e o Consultório de Enfermagem Ampare foram convidados a participar da pesquisa e os mesmos convidaram seus conhecidos e familiares. No momento do aceite, foi realizado sorteio, através de envelopes pardos, contendo os três tipos de tratamento.

Todos os participantes da pesquisa tiveram suas unhas avaliadas antes do início dos tratamentos e durante as 7 quinzenas subsequentes. No início do estudo, foi realizada a limpeza das unhas com álcool 70%, corte com alicate para remoção das partes descoladas, desbastamento com auxílio de broca diamantada nº 20 e em seguida foi realizada a limpeza com bisturi nuclear médio e limpeza com álcool 70% (Figura 2).

Todos os participantes da pesquisa foram orientados quanto aos cuidados em domicílio como a limpeza dos calçados e também do piso dos banheiros para eliminar os fungos que ali se alojam.



Figura 2 – Materiais utilizados durante os atendimentos aos pacientes com onicomicoses.

Após todos esses procedimentos, cada participante foi alocado em um dos três Grupos:

Grupo controle (19 participantes): Aplicação de terapia tópica, Ciclopirox, indicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia para o tratamento da onicomicose, sendo aplicado pelo paciente duas vezes ao dia.

Grupo estudo A (21 participantes): Aplicação local, a cada 15 dias do laser de baixa potência com 90 de fluência (Figura 3), pelo profissional de Enfermagem, associada ao produto à base do alfa-bisabolol, aplicado pelo paciente duas vezes ao dia. Para aplicação do laser, utilizou-se previamente um fotossensibilizador (azul de metileno a 2%).

Grupo estudo B (23 participantes): Uso tópico do alfa bisabolol duas vezes ao dia.



Figura 3 – Laser de baixa potência para aplicação do PDT em pacientes com onicomicoses

Para o registro da evolução do tratamento foi realizada a captação das imagens das unhas dos pés ou das mãos em todas as fases da coleta de dados, utilizando-se câmera fotográfica acoplada a um suporte desenvolvido pelos pesquisadores, onde foi possível posicionar a câmera e os dedos dos participantes contendo as unhas acometidas pela micose, preservando sempre o mesmo distanciamento nas imagens captadas (Figura 4).

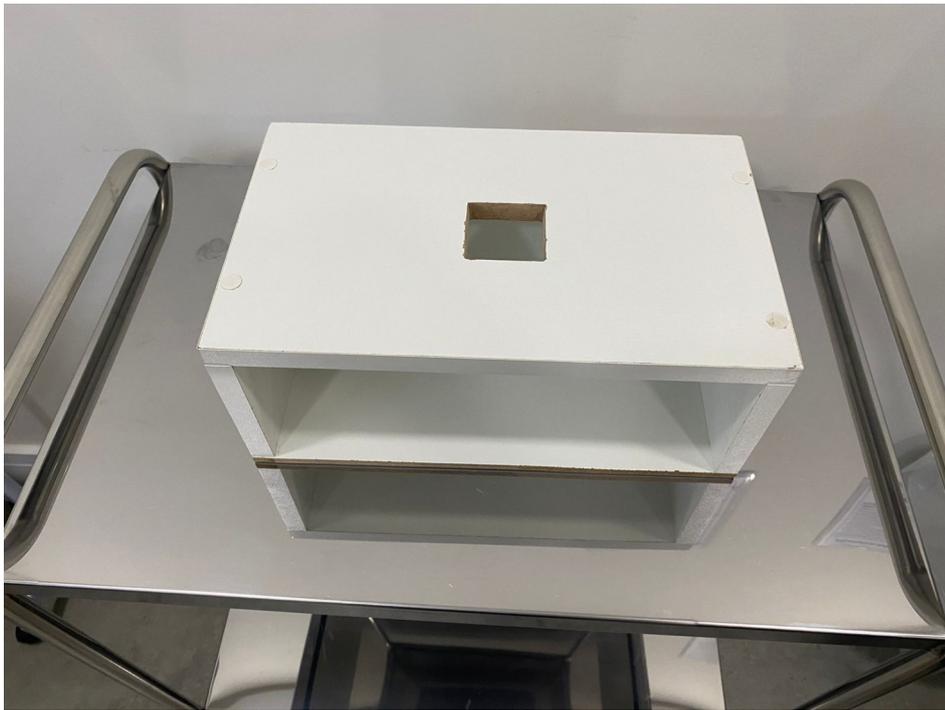


Figura 4 – Suporte para câmera fotográfica para o registro das unhas com micose.

O presente estudo foi registrado no *Clinical Trials* em junho de 2021 segundo ID: NCT04940520 (Anexo B).

3.11 Análise das lesões

3.11.1 Cálculo da área com onicomicose

Para o cálculo das áreas de comprometimento das unhas, utilizou-se o *Software* de análise de imagens Image J 1,47 v (NIH, Bethesda, MD, EUA), onde através da delimitação da área de comprometimento da unha, dividida pela área total, chegou-se no resultado em porcentagem, da área acometida, determinando-se o grau de comprometimento da onicomicose. A delimitação da área comprometida foi realizada por apenas um dos autores (Figura 5).

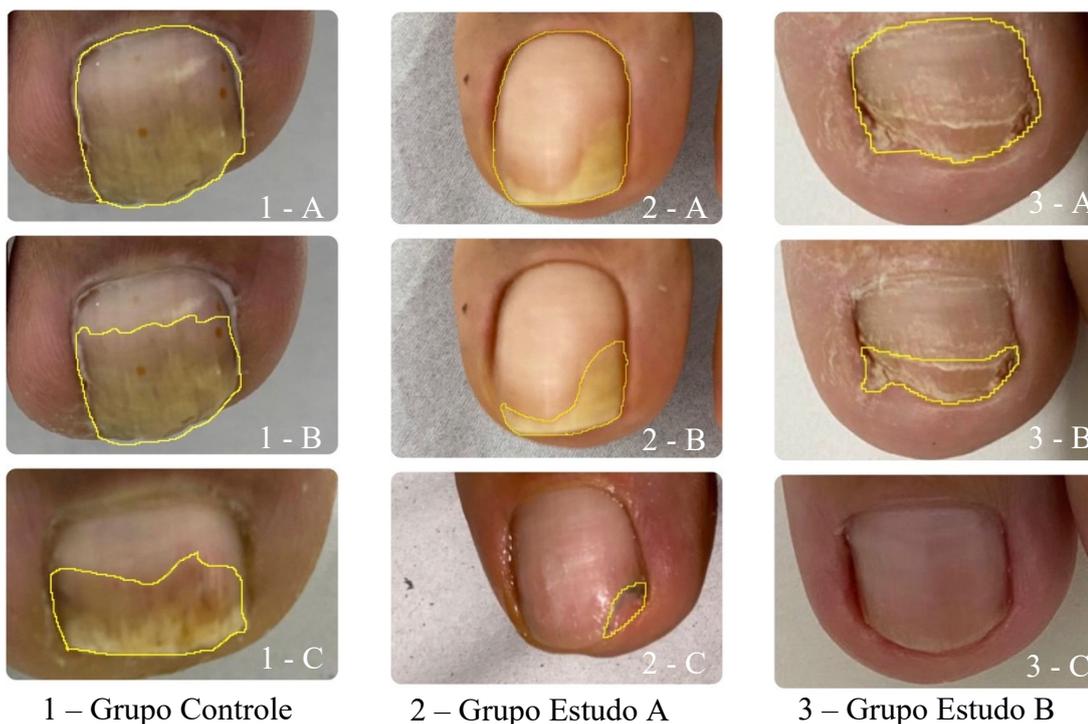


Figura 5 – Demarcação da área ungueal total e da área comprometida pela micose em três participantes (1- Grupo Controle, 2- Grupo Estudo A e 3- Grupo Estudo B), para cálculo da porcentagem do comprometimento. Área total (A), Área comprometida no início do tratamento em D-0 (B) e área comprometida no final do tratamento em D-7 (C).

3.11.2 Índice de Severidade de Onicomicose (ISO)

A análise das lesões foi realizada utilizando-se o Índice de Severidade de Onicomicose (ISO), com o intuito de graduar a gravidade da onicomicose subungueal distal de acordo com o estudo de Carney *et al.*, (2011). Os parâmetros avaliados no ISO são a área de envolvimento (porcentagem de acometimento), a proximidade da doença com a matriz ungueal (divide-se a unha em 4 partes de forma longitudinal), a presença de dermatofitomas e de hiperqueratose subungueal grave (>2mm). A somatória é realizada a partir da tabela 1.

A área de envolvimento é a porcentagem de acometimento de onicomicose na unha. Um ponto é dado se a doença envolve de 1% a 10% da unha; 2 pontos para 11% a 25%; 3 pontos para 26% a 50%; 4 pontos para 51% a 75%; 5 pontos para acometimento \geq 76% da unha. Se não houver envolvimento, não há atribuição de pontuação, sendo que a unha é considerada clinicamente curada (CARNEY *et al.*, 2011).

A proximidade da doença com a matriz é avaliada através de 5 pontos a partir da borda distal até a matriz. Se o quarto distal apenas for afetado, atribui-se a pontuação 1; até a primeira metade da unha 2; até o terceiro quarto 3; até o quarto proximal 4. Se houver acometimento da matriz ungueal 5 (CARNEY *et al.*, 2011).

Na presença de dermatofitomas ou de hiperqueratose subungueal maior que 2 milímetros, são atribuídos mais 10 pontos (CARNEY *et al.*, 2011).

Faz-se, dessa forma, a somatória da área de envolvimento, da proximidade da doença com a matriz e da presença de dermatofitoma ou hiperqueratose subungueal > 2mm, promovendo uma pontuação entre 0 e 35. A onicomicose leve é classificada como uma pontuação de 1 a 5; moderada, de 6 a 15; grave, de 16 a 35 e a cura clínica é classificada como 0 (CARNEY *et al.*, 2011).

Tabela 1 - Índice de Severidade de Onicomicose (ISO).

Área de envolvimento		Proximidade da doença com a matriz		Presença de dermatofitoma ou hiperqueratose subungueal > 2mm	
Comprometimento da unha (%)	Nº de Pontos	Envolvimento a partir da borda distal	Nº de Pontos	Presença	Nº de pontos
0	0	< ¼	1	Não	0
1-10	1	1/4-1/2	2	Sim	10
11-25	2	1/2-3/4	3		
26-50	3	>3/4	4		
51-75	4	Envolvimento da matriz	5		
76-100	5				

Fonte: (CARNEY *et al.*, 2011, p. 4).

3.12 Análise estatística

Foram realizados procedimentos estatísticos descritivos e inferenciais. Os procedimentos descritivos foram realizados para variáveis quantitativas apresentadas através de medidas de tendência central (média e mediana) e por medidas de dispersão (desvio padrão). A distribuição dessas variáveis foi avaliada por testes de aderência a normalidade. As variáveis qualitativas foram descritas por proporções.

As comparações entre as áreas das lesões de cada indivíduo por grupo apresentadas ao longo das 7 quinzenas foram realizadas através do teste T pareado. Já as comparações entre os resultados obtidos para cada quinzena entre os grupos foram realizadas através do Teste ANOVA.

Quanto as comparações dos ISOs, apresentadas por cada indivíduo por grupo ao longo das 7 quinzenas, utilizou-se o Teste pareado não paramétrico de Wilcoxon e o teste de Kruskal Wallis para as comparações dos ISOs apresentados entre os grupos.

Para todos os testes estatísticos, foi adotado o nível de significância de $p \leq 0,05$ (5%).

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos resultados

Ao todo, 69 participantes iniciaram o tratamento, 06 desistiram não comparecendo na avaliação na primeira quinzena e com isso foram excluídos do estudo sendo: 04 participantes do Grupo controle e 02 do Grupo estudo A:1 devido a uma internação hospitalar necessária, 02 referiram medo devido a pandemia da Covid 19 e 03 não se justificaram. Dos 63 participantes que concluíram o tratamento proposto, 19 (30,15%) participaram do Grupo Controle (aplicação do ciclopirox), 21 (33,33%) do Grupo Estudo A (aplicação do laser e produto com alfa-bisabolol) e 23 (36,51%) do Grupo Estudo B (aplicação do alfa bisabolol). A maioria do sexo feminino 36 (57,14%), com faixa etária entre 41 e 50 anos (28,57%); 39,68% apresentavam Diabetes Mellitus e 44,44% Hipertensão Arterial Sistêmica. Quanto as características gerais das unhas, 36 (57,14%) já haviam realizado tratamentos prévios, 23 (36,51%) apresentaram unhas em formato de telha, 36 (57,14%), hiperqueratose, 56 (88,89%), descolamento, 14 (22,22%), onicocriptose e 4 (6,35%), paroníquia (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados descritivos da pesquisa.

	N	%
Sexo		
Masculino	27	42,86
Feminino	36	57,14
Faixa etária		
20 a 30 anos	6	9,53
31 a 40 anos	7	11,11
41 a 50 anos	18	28,57
51 a 60 anos	17	26,99
61 a 70 anos	11	17,46
71 a 80 anos	4	6,34
Estado Civil		
Casado	40	63,49
Solteiro	16	25,40
Viúvo	7	11,11
Diabetes Mellitus		
Presente	25	39,68
Ausente	38	60,32

Hipertensão Arterial Sistêmica		
Presente	28	44,44
Ausente	35	55,56
Tratamento prévio para onicomicose		
Já fez	36	57,14
Nunca fez	27	42,86
Formato da unha		
Normal	38	60,32
Em telha	23	36,51
Em gancho	2	3,17
Hiperqueratose		
Presente	36	57,14
Ausente	27	42,86
Descolamento		
Presente	56	88,89
Ausente	7	11,11
Onicocriptose		
Presente	14	22,22
Ausente	49	77,78
Paroníquia		
Presente	4	6,35
Ausente	59	93,65

4.1.1 Avaliação do Comprometimento (área)

O comprometimento da área ungueal com onicomicose, foi calculado em porcentagem, em relação a área total da unha. Os resultados das médias e desvios padrões das avaliações do comprometimento (%) de cada indivíduo por grupo, realizadas antes do início do tratamento (D-0) e durante 7 quinzenas (D-1 a D-7), para Grupo Controle (aplicação do Ciclopirox), Grupo A (aplicação do laser e produto com alfa-bisabolol) e Grupo B (aplicação do produto com alfa-bisabolol) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados das médias e desvios padrões das áreas das unhas com onicomicose, para os diferentes grupos, na primeira avaliação (D-0) e durante as 7 quinzenas subsequentes (D-1 a D-7).

Grupo	Valor	D-0	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7
Grupo Controle n=19	Média	0,597	0,566	0,531	0,488	0,501	0,478	0,478	0,502
	DP	0,27	0,283	0,269	0,229	0,232	0,242	0,255	0,25
Grupo Estudo A n=21	Média	0,539	0,49	0,446	0,375	0,351	0,319	0,335	0,307
	DP	0,361	0,355	0,334	0,298	0,275	0,258	0,266	0,267
Grupo Estudo B n=23	Média	0,753	0,647	0,566	0,508	0,491	0,457	0,428	0,39
	DP	0,282	0,261	0,258	0,255	0,29	0,268	0,278	0,264

Ao realizar os testes estatísticos, foi possível observar que houve redução das porcentagens das áreas ungueais com onicomicose, desde a primeira à sétima quinzena, demonstrando que todos os protocolos de tratamento, dos 3 grupos, foram eficazes na redução da área ungueal comprometida pela onicomicose (Tabela 4).

Tabela 4 - Valores de p, obtidos pela comparação das médias das áreas das unhas com onicomicose, dentro de cada grupo ao longo das 7 quinzenas. Cada resultado da quinzena foi comparado ao obtido na avaliação inicial.

Quinzena	Controle	Grupo A	Grupo B
1	0,014	0,004	0
2	0,009	0,001	0
3	0,001	0	0
4	0,005	0	0
5	0,004	0	0
6	0,002	0	0
7	0,006	0	0

Teste T Pareado.

Ao realizar a comparação entre as médias das áreas entre os grupos, no decorrer das quinzenas, isto é, comparar o D-0 dos 3 grupos, com o D-1 dos três grupos, D-0 X D-2, e assim sucessivamente até o D-0 X D-7, observou-se que todos os grupos apresentaram a mesma diminuição da porcentagem da área da lesão nas segundas, terceiras, quartas, quintas e sextas quinzenas (Tabela 5).

O Grupo Estudo B apresentou melhores resultados tanto na primeira quinzena quanto na sétima quinzena, com $p \leq 0,05$ (Tabela 5), demonstrando a melhor ação do produto com alfa-bisabolol em relação aos resultados encontrados no Grupo Controle e Grupo Estudo A.

Tabela 5 - Valores de p obtidos através da comparação das áreas das unhas com onicomicose, entre os diferentes grupos (Controle, A e B) ao longo das 7 quinzenas.

Quinzena	P
1	0,02
2	0,086
3	0,091
4	0,237
5	0,181
6	0,087
7	0,039

Teste ANOVA.

4.1.2 Avaliação pelo Índice de Severidade de Onicomicose (ISO)

Utilizando outra forma de avaliação, o Índice de Severidade de Onicomicose (ISO), foi feita nova tabela para comparar a evolução dos acometimentos ungueais dentro de cada grupo, dessa vez sendo utilizada a mediana para tal comparação por ser uma avaliação não paramétrica. Observando então a Tabela 6, no grupo Controle, destacou-se a alteração da mediana na primeira e terceira quinzena (D-1 e D-3, respectivamente), apresentando uma certa oscilação nas quinzenas seguintes, mas, ainda assim, chegando a um resultado positivo. Em contrapartida, o grupo Estudo A manteve uma atenuação constante das medianas de comprometimento e depreendeu a redução de quatro pontuações (*score*) ao final das 7 quinzenas. Por fim, é notável no grupo Estudo B que houve a melhor redução dentro de 21 dias em D-3 (2,5), chegando a um resultado também positivo em comparação à primeira mediana de avaliações. Salienta-se na Tabela 6 que as alterações foram estatisticamente significantes a partir da terceira quinzena no grupo Controle, da segunda quinzena no grupo Estudo A e da primeira quinzena no grupo Estudo B.

Tabela 6 - Resultados das medianas e Interquartis das pontuações obtidas (*score*) através do Instrumento ISO, das unhas com onicomicose, para os diferentes grupos, na primeira avaliação (D-0) e durante as 7 quinzenas subsequentes (D-1 a D-7).

Grupo	Valor	D-0	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7
Controle	Mediana	18	17	17	16	16,5	16	15,5	16,5
	IQ	11,5	12	11	12	12,75	13	11,25	9,25
Estudo A	Mediana	8	8	7	6	5	4,5	4	4
	IQ	14	14	13,5	13,25	13	6,5	9	12
Estudo B	Mediana	18	18	17	15,5	16	15,5	15,5	15
	IQ	7,5	8	10	11,5	12,25	13	13,5	14

Tabela 7 - Valores de p, obtidos pela comparação das medianas dos valores do ISO, das unhas com onicomicose, dentro de cada grupo ao longo das 7 quinzenas. Cada resultado da quinzena foi comparado ao obtido na avaliação inicial.

Quinzena	Controle	Grupo A	Grupo B
1	0,025	0,059	0,023
2	0,123	0,004	0,004
3	0,019	0,002	0
4	0,011	0,001	0,001
5	0,017	0	0,001
6	0,02	0	0,001
7	0,065	0	0,002

Teste de Wilcoxon.

Comparando então, os três grupos entre si, utilizando valores de p, a Tabela 8 demonstra que houve diferença com significância estatística na mediana dos valores de ISO a partir da sexta quinzena, sendo o Grupo estudo B o possuidor de melhor resultado final.

Tabela 8 - Valores de p obtidos através da comparação dos valores do ISO, das áreas das unhas com onicomicose, entre os diferentes grupos (Controle, A e B) ao longo das 7 quinzenas.

Quinzena	P
1	0,843
2	0,444
3	0,172
4	0,141
5	0,069
6	0,043
7	0,011

Teste de Kruskal Wallis.

Em Apêndice C são apresentados registros fotográficos de pacientes pertencentes a cada um dos três grupos estudados, antes e após o tratamento.

4.2 Produto

O produto desenvolvido é um óleo composto por 90% de vaselina líquida e 10% de alfa-bisabolol, óleo essencial da madeira de Candeia com teor mínimo 95% do isômero ativo do Alfa-Bisabolol. A formulação foi colocada em recipiente conta-gotas de 30ml, previamente esterilizado, e entregue aos participantes com orientações de aplicar uma gota em cada unha comprometida, duas vezes ao dia, por 16 semanas (Figura 14).



Figura 14 – Produto: Fórmula farmacêutica com o Alfa bisabolol.

5 DISCUSSÃO

A onicomicose, doença comum da unidade ungueal causada por dermatófitos, moldes não desmatófitos e leveduras, tem prevalência de aproximadamente 2% a 13% em todo o mundo. Para avaliar clinicamente a gravidade da doença é necessário a utilização de uma escala, para orientação médica na escolha do tratamento e para previsão do desfecho terapêutico (SVEJGAARD e NILSSON, 2004).

De acordo com Carney *et al.* (2011) o ISO é uma ferramenta simples que consiste em classificar a porcentagem de envolvimento da placa de unha, proximidade da infecção à matriz, grau de hiperqueratose subungual e presença de dermatofitoma. A área de envolvimento é definida como a porcentagem da unha afetada.

A onicomicose afeta um elevado número de pessoas no mundo, representando até 50% de todos os problemas de unhas e 30% de todas as dermatofitoses. Esta doença afeta igualmente todas as raças, porém, o sexo masculino é mais afetado do que o feminino, o que difere do resultado encontrado neste trabalho (TOSTI *et al.*, 2018).

A onicomicose é o distúrbio mais comum que afeta a unidade ungueal e é responsável por pelo menos 50% de todas as doenças ungueais (LEUNG *et al.*, 2020).

A idade é o principal fator de risco não modificável para o desenvolvimento de onicomicoses, os idosos apresentam um crescimento mais lento das unhas o que facilita a progressão da infecção. Pacientes com diabetes, tinea pedis, indivíduos imunodeprimidos, obesos, fumadores, atletas (principalmente praticantes de natação), apresentam também um risco acrescido de infecção (TOSTI *et al.*, 2017).

De acordo com um estudo realizado num grupo de 75 pessoas que apresentavam pé diabético e um grupo controle de pessoas não acometidas pelo diabetes mellitus identificou-se uma prevalência significativamente maior de micoses nas unhas e nos espaços interdigitais no grupo de pessoas diabéticas, sendo que 69,3% destes apresentavam algum tipo de infecção por micose e a presença dessa infecção foi associada a maiores taxas de amputações (PAPINI *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por Aragon-Sanches *et al.*, (2021), mostrou que a prevalência de onicomicose e tinea pedis em pacientes com diabetes com suspeita clínica de onicomicose foi de 40,6% e 10,9%, respectivamente.

Segundo Gupta *et al.* (2021), usar sapatos ou sandálias em áreas de risco, como piscinas e banheiros, usar calçados adequados, secar os pés após o banho e manter a higiene pessoal e das unhas cortando as unhas e mantendo-as limpas pode ajudar a reduzir a

disseminação de organismos fúngicos. Examinar e tratar familiares infectados e companheiros de casa para onicomicose e tinea pedis também é importante, pois podem atuar como fonte de reservatórios fúngicos.

O tratamento da onicomicose depende do subtipo de onicomicose, do número de unhas afetadas e do grau de envolvimento da unha (TOSTI *et al.*, 2018).

Os antifúngicos tópicos apresentam mínimos efeitos colaterais, interações medicamentosas e boa adesão pelos pacientes, mas estão associados à limitação da má penetração pelas unhas e, portanto, precisam de um veículo para sua formulação. Isso leva ao aumento da recidiva da infecção em 1/4 dos pacientes. A solução de unha requer aplicação diária durante o período de 48 a 52 semanas, mostrando taxa de cura de 15 a 18% e taxa de cura micológica de 53 a 55% (AGGARWAL *et al.*, 2020).

As estratégias para o manejo eficaz da onicomicose incluem a desinfecção dos reservatórios fúngicos como os sapatos, as meias e a profilaxia pós-tratamento com agentes antifúngicos tópicos. Essas medidas podem reduzir a recorrência da onicomicose e melhorar o sucesso clínico a longo prazo (GUPTA *et al.*, 2021).

Os Óleos Essenciais são uma das alternativas que tem vindo a ser estudada. Eles são compostos que resultam do metabolismo secundário das plantas, são líquidos, voláteis e insolúveis em água. Estes óleos podem ser extraídos de várias partes da planta (BASTOS, 2018).

A candeia é uma espécie florestal, de usos múltiplos e muito utilizada na extração de óleo essencial (alfa-bisabolol), este óleo tem alto valor no mercado e exhibe propriedades antiflogísticas, antibacterianas, antimicóticas, dermatológicas e espasmódicas, o que possibilita ser utilizado na fabricação de medicamentos e cosméticos (MORI, 2008).

Pacientes com onicomicose podem apresentar recidiva ou reinfecção após a erradicação da infecção inicial. Vários fatores contribuem para a alta taxa de recaída e/ou reinfecção como a predisposição genética à onicomicose, o diagnóstico incorreto na linha de base, infecção por fungos não-dermatófitos, infecções mistas, farmacocinética e farmacodinâmica antifúngica, as comorbidades como diabetes, HIV e presença de tinea pedis concomitante, a presença de biofilmes, resistência antifúngica e reservatórios fúngicos presentes no leito ungueal que são resistentes a antifúngicos (GUPTA *et al.*, 2021).

Analisando a área de envolvimento das unhas antes do início do tratamento e após a 7ª quinzena, houve diferença significativa entre as médias analisadas (valor de $p=0,039$). Verificou-se que houve a diminuição da área de envolvimento após o emprego da fórmula farmacêutica a base do alfa bisabolol. Observou-se, portanto uma redução da pontuação após o tratamento da onicomicose. Assim, a redução constatada na área de envolvimento das unhas

e na pontuação numérica referente ao ISO demonstram melhora da onicomicose por meio do tratamento com a fórmula farmacêutica a base do alfa bisabolol a partir das 6^a e 7^a quinzena de tratamento.

Com relação aos efeitos colaterais apresentados, com o uso da fórmula farmacêutica a base do óleo alfa bisabolol, um paciente do sexo masculino, incluído no grupo Estudo B, apresentou reação alérgica, (aplicação suspensa na quarta quinzena). Dois pacientes incluídos no grupo Controle também apresentaram alergia ao tratamento tópico Ciclopiróx e foram suspensos do tratamento, sendo uma do sexo feminino e um do sexo masculino, na sétima quinzena (aplicação suspendida, porém, acompanhamento concluído).

Durante os atendimentos, no decorrer deste estudo, alguns pacientes referiram ter realizado vários tipos de tratamento para onicomicose, alguns relataram que houve a cura total, porém com recidiva quando pararam com o tratamento.

É importante destacar a dificuldade de comparação dos resultados desta pesquisa com os obtidos por outros estudos. Diante das limitações encontradas na literatura referente a produtos à base de alfa-bisabolol, buscou-se pesquisar e desenvolver uma fórmula fitoterápica contendo o óleo essencial para tratamento das onicomicoses.

Houve dificuldade em manter um protocolo referente a aplicação da laserterapia com intervalos menores devido a atual situação que nos encontrávamos, a pandemia da Covid 19, pois vários pacientes eram de riscos, possuíam algum tipo de comorbidades.

5.1 Aplicabilidade

O óleo a base do alfa bisabolol desenvolvido é um produto que pode ser utilizado em clínicas de Podologia e Podiatria durante o atendimento às pessoas que sofrem com a onicomicose. Pode ser indicado por podólogos, enfermeiros podiatras e ser recomendado por médicos dermatologistas para o tratamento das onicomicoses desses pacientes no seu dia a dia, é uma opção a mais de tratamento para estas pessoas que sofrem com a onicomicose.

5.2 Impacto Social

Esse produto traz muitos benefícios a sociedade pois estas pessoas têm sua alta estima baixa devido a estética das unhas como a espessura, o formato e a coloração, muitos

deles até referem não conseguir utilizar calçados abertos tipo sandálias por terem vergonha de mostrar suas unhas, por medo de que as pessoas fiquem observando o seu aspecto.

Este problema social afeta em especial as pessoas que sofrem com diabetes mellitus que fazendo uso do produto a base do alfa bisabolol, poderão prevenir complicações da onicomicose que levem a complicações relacionadas ao pé diabético, como exemplo, as amputações.

O presente estudo abordou a utilização de princípios ativos com ação antifúngica provenientes de espécies ainda pouco exploradas, gerando a possibilidade de desenvolvimento de novos produtos e de baixo custo em relação aos que encontramos no mercado. Não necessita de receituário especial por não ser antibiótico, sem causar efeitos adversos graves como hepatotoxicidade.

6 CONCLUSÕES

A fórmula farmacêutica composta pelo óleo alfa bisabolol desenvolvida nesta pesquisa apresentou redução tanto na área do comprometimento da onicomicose, quanto no ISO, apresentando melhores resultados que o Ciclopirox entre a 6^a e 7^a quinzena de tratamento.

7 REFERÊNCIAS

Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal of Mycologie Medical*, 2020; 30. Acesso em: 1 fev 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100949>

Aragón-Sánchez, J, López-Valverde, ME, Víquez-Molina, G, Milagro-Beamonte, A, Torres-Sopena, L. Onychomycosis and Tinea Pedis in the Feet of Patients With Diabetes. *The international journal of lower extremity wounds*, 2021. Acesso em: 01/02/2022, disponível em: <https://doi.org/10.1177/15347346211009409>.

Bastos RM. Terapêutica antifúngica de onicomicoses: potencial bioativo de três extratos de plantas. 2018. Tese de Doutorado. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/8749>.

Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci*, 2017; 32: 469-74. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2110-9>.

Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. *Diabetologia* 2004; 47:1343-53. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309286/>.

Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, Elewski B. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: onychomycosis severity index. *Arch Dermatol*. 2011; 147(11):1277-82. doi:10.1001/archdermatol.2011.267.

Freire CJ, Barbosa LRS, Costa JG, Santos RGA, Santos AF. Phytotherapy in pediatrics: the production of knowledge and practices in primary care. *Rev Bras Enferm*, 2018; 71(1):637-45. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0436>.

Gupta AK, Venkataraman M, Renaud HJ, Summerbell R, Shear NH, Piguet V. A Paradigm Shift in the Treatment and Management of Onychomycosis. *Skin Appendage Disord* 2021; 7:351–358. Acesso em: 1 fev 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000516112>.

Jahanshiri Z, Shams-Ghahfarokhi M, Asghari-Paskiabi F, Saghiri R, Razzaghi-Abyaneh M. α -Bisabolol inhibits *Aspergillus fumigatus* Af239 growth via affecting microsomal $\Delta 24$ -sterol methyltransferase as a crucial enzyme in ergosterol biosynthesis pathway. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017; 33: 55. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-017-2214-9>.

Kamatou GPP, Viljoen AM. A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *J Am Oil Chem Soc*, 2009; 87:1-7. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11746-009-1483-3>.

Khoury M, Beyrouthy ME, Ouaini N, Ouaini N, Eparvier V, Stien D. *Hirtellina lobelia* DC. Essential oil, its constituents, its combination with antimicrobial drugs and its mode of action. Elsevier, 2019; 136:130-6. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.01.001>.

Kopp B, Pittner H, Popescu R. *Phytopharmaka - fitoterapia*. Wien Med Wochenschr 163, 45 (2013). Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10354-013-0185-5>.

Lecha M, Effendy I, Chauvin MF, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options-development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19(Suppl 1):25-33. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x>.

Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, Wong AHC. Onychomycosis: An Updated Review. *Inflammation and Allergy Drug Targets*, 2020; 14 (1):32-45. Doi: <https://dx.doi.org/10.2174%2F1872213X1366619102609071>.

Levy LA. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1997; 87:546–50. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9425802/>.

Mayser P, Freund V, Budihardja, D. Toenail Onychomycosis in Diabetic Patients. *AM J Clin Dermatol*, 2009; 10:211-20. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00128071-200910040-00001>.

McCarthy DJ, Boyko EJ, Smith DG. Cutaneous manifestations of the lower extremities in diabetes mellitus. In: Kominsky S, editor. *Medical and surgical management of the diabetic foot*. St. Louis: Mosby; 1994. p. 191-222.

Mori CLSO. Análise das características da madeira e do óleo essencial de candeia - *Eremanthus erythropappus* (DC.) Macleish, da região de Aiuruoca, MG [thesis]. Piracicaba: , Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz; 2008. doi:10.11606/T.11.2008.tde-11082008-152605. Tese de Doutorado. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11150/tde-11082008-152605/pt-br.php>.

Nijenhuis-Rosien, L., Kleefstra, N., Wolfhagen, M.J. et al. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). 2015;16:108. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0622-4>.

Papini M, Cicoletti M, Fabrizi V, Landucci P. Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol*, 2013; 148(6):603-8. PMID: 24442040.

Perbellini L, Gottardo R, Caprini A, Bortolotti F, Mariotto S, Tagliaro F. Determination of alpha-bisabolol in human blood by micro-HPLC-ion trap MS and head space-GC-MS

methods. *Journal of Chromatography B*, 2004; 812(1-2):373-7. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.07.046>.

Rezende RB. Onicomicoses e a Terapia Fotodinâmica. Curso de Especialização em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2015. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A3PEB5/1/monografia_raquel.pdf.

Sociedade Brasileira de Dermatologia – SBD. 2017a. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/unhas/doencas-e-problemas/onicomicose/33/>.

Sociedade Brasileira de Dermatologia – SBD. 2017b. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/unha/cuidados/conheca-suas-unhas/>

Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. 2016. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/ideias-e-comentarios/1293-as-micoses-e-os-pes-dos-pacientes-com-diabetes-mellitus>.

Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis na Dinamarca: prevalência de infecção por unhas fúngicas na prática geral. *Mycoses*, 2004; 47(3-4):131-5. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.00968.x. PMID: 15078429.

Tosti A, Vinson RP, Elston DM. Onychomycosis. *Medscape*. 2018. Acesso em: 29 ago 2021. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1105828-overview>

Tosti A, Vlahovic TC, Arenas R. *Onychomycosis: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer, 2017.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) _____ está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada: “**Desenvolvimento e avaliação de uma fórmula farmacêutica com o *Alfa bisabolol* para tratamento de onicomicoses**” que tem como objetivo desenvolver e avaliar uma fórmula farmacêutica com o *Alfa bisabolol* para tratamento de onicomicoses.

Este estudo estará sendo realizado pela pesquisadora Rosemary Vieira Souza Spenazato, aluna do curso de Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade do Vale do Sapucaí (Univás), juntamente com a orientadora Prof^ª Dra Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça, coorientadora Prof^ª Dra Diba Maria Sebba Tosta de Souza, coorientador Prof. Dr. Valter Henrique Marinho dos Santos e dos alunos de medicina da Universidade do Vale do Sapucaí Isadora Fernandes Dias de Oliveira e Valdecir Boeno Spenazato Júnior.

A pesquisa será feita em Pouso Alegre - MG, durante o período de junho de 2020 a junho de 2021. Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo, respeitando assim sua privacidade. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos ou revistas científicas. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento o(a) senhor(a) pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu consentimento, o que garante sua autonomia.

Participarão desta pesquisa voluntários portadores de onicomicoses, não gestantes, com idade acima de 18 anos, de ambos os gêneros, sem restrição quanto à etnia, escolaridade e classe social que aceitem participar da pesquisa assinando o TCLE. As pessoas nos quais será realizado este tratamento, serão distribuídas em três grupos de 23 voluntários cada. Todas as 69 pessoas componentes da amostra terão suas unhas fotografadas a cada 15 dias para controle e evolução do tratamento, após será realizado a limpeza das unhas com álcool 70%, em seguida serão cortadas com um alicate cortador de unha cortando toda a parte descolada, então será feito o desbastamento com auxílio de bloca diamantada nº 20, em seguida será realizada a limpeza com bisturi nuclear médio e limpeza com álcool 70%. Após todos esses procedimentos, cada participante será alocado em um dos três Grupos (Controle, Grupo estudo A ou grupo estudo B) através de um sorteio. Após o sorteio, no caso do grupo estudo A, será realizado a aplicação do fotossensibilizador e então aplicado o laser vermelho de baixa potência com 90 de fluência. Para todos os participantes será aplicado o respectivo tratamento

tópico e este será fornecido pelas pesquisadoras para aplicação duas vezes ao dia em suas unhas.

Os riscos relacionados a este estudo será o desconforto durante a limpeza, o desbastamento da lâmina ungueal e a aplicação do laser a ser realizado durante os procedimentos. Os benefícios relacionados à concretização deste estudo será o tratamento para as onicomicoses e a prevenção de lesões ulcerativas em pés diabéticos que podem levar a complicações.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada a pesquisa e ficarão arquivados com a pesquisador(a) responsável por um período de cinco anos, e após esse tempo serão descartados de forma que não prejudique o meio ambiente.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como papel, pen drive, gaze, soro, ant. fúngicos tópicos, azul de metileno e laser não são de sua responsabilidade e o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é um documento que comprova a sua permissão. Será necessário a sua assinatura para oficializar o seu consentimento. Ele encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo(a) pesquisador(a) responsável, e a outra será fornecida para o senhor(a).

Para possíveis informações e esclarecimentos sobre o estudo, entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Univás pelo telefone (35) 3449-9232, no período das 8h às 11h e das 13h às 16h de segunda a sexta-feira.

Ressalta-se que a sua valiosa colaboração é muito importante e, a seguir, será apresentada uma Declaração e, se o senhor(a) estiver de acordo com o conteúdo da mesma, deverá assiná-la, conforme já lhe foi explicado anteriormente.

Atenciosamente,

Pouso Alegre, ____ de _____ de 20 ____

Rosemary Vieira Souza Spenazato
RG: MG 10.917.537

Prof^a. Dr^a. Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça

Declaro estar ciente do inteiro conteúdo deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Nome completo do pesquisado

Nº do CPF ou doc. de Identidade

Assinatura do paciente: _____

Apêndice B – Instrumento para coleta de dados

Instrumento para Coleta de Dados- Onicomiose

Número do participante: _____

Telefone: () _____ - _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Prontuário: _____

Data de Nasc.: ____/____/____

Idade: _____

Sexo: F() M()

Estado Civil: () Solteiro () Casado () Separado () Viúvo(a)

Profissão: _____

Outros: _____

Fatores de risco:

() Diabetes Melitus () Hipertensão () Neoplasia () Doenças vasculares

() Outras: _____

Medicações em uso:

() Tabagista – Quantidade/dia: _____

() Etilista – Quantidade/dia: _____

() Alergias _____

Tempo de aparecimento da onicomiose: _____

Tipo de onicomiose:

() Superficial () Subungueal () Distrófica

() Outro _____

Formato da unha:

Normal Em telha Funil Gancho Caracol

Presença de :

Onicocriptose Paroníquia Onicofose Onicólise Espessamento

Porcentagem da área acometida:

Lâmina 1 ___% Lâmina 2 ___% Lâmina 3 ___% Lâmina 4 ___%

Localização:

Distal lateral Distal medial Proximal lateral Proximal medial

Outro _____

Outros: _____

Produto utilizado:

Terapia fotodinâmica + Ciclopiróx Terapia fotodinâmica + Alfa Bisabolol

Alfa bisabolol

Apêndice C – Registros fotográficos de pacientes pertencentes a cada um dos três grupos estudados, antes e após o tratamento.



Figura 5 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do grupo Controle (Ciclopirox)



Figura 6 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do grupo Controle (Ciclopirox)



Figura 7 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do Grupo Controle (Ciclopirox)



Figura 8 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do Grupo Estudo A (laser e produto composto pelo alfa bisabolol)



Figura 9 - Imagem da lâmina ungueal antes e após cinco quinzenas do tratamento do Grupo Estudo A (laser e produto composto pelo alfa bisabolol)



Figura 10- Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do Grupo Estudo A (laser e produto composto pelo alfa bisabolol)



Figura 11 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do Grupo Estudo B (alfa bisabolol)



Figura 12 - Imagem da lâmina ungueal antes e após cinco quinzenas do tratamento do Grupo Estudo B (alfa bisabolol)



Figura 13 - Imagem da lâmina ungueal antes e após sete quinzenas do tratamento do Grupo Estudo B (alfa bisabolol)

ANEXOS

Anexo A - Parecer substanciado do CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO
GARCIA COUTINHO - FACIMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UMA FÓRMULA FARMACÊUTICA COM O ALFA BISABOLOL PARA TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES

Pesquisador: Rosemary Vieira Souza Spenazato

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33068720.7.0000.5102

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAÍ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.230.378

Apresentação do Projeto:

A Onicomicose é uma infecção causada por fungos que se alimentam da queratina, uma proteína que forma a maior parte das unhas. Em pacientes com diabetes mellitus com onicomicoses, o risco de complicações podais é preocupante, especialmente àqueles que não realizam a prática do autocuidado da pele, unhas e pés no geral corretamente, podendo desencadear lesões teciduais importantes que culminam com a amputação do membro. Uma das alternativas para o tratamento são os medicamentos fitoterápicos. A aplicação do alfa-bisabolol no setor farmacêutico está relacionada às suas propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas, antialérgicas, permeação de medicamentos e vermífugos, tendo ação importante na morfologia de células fúngicas dermatofíticas.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver e avaliar uma fórmula farmacêutica com o alfa bisabolol no tratamento de

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.554-210

UF: MG

Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-9248

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

Continuação do Parecer: 4.230.378

onicomicoses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos relacionados a este estudo serão o desconforto durante a limpeza da unha, a aplicação do laser (que pode esquentar) e os possíveis

eventos adversos do alfa bisabolol e do ciclopirox (como coceira e sensação de queimação) a ser realizado durante os procedimentos.

Os benefícios relacionados à concretização deste estudo será o tratamento para as onicomicoses e a prevenção de lesões ulcerativas em pés diabéticos que podem levar a complicações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de elevada relevância científica para a área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão presentes

Recomendações:

- Foi definido o procedimento de seleção dos participantes.
- No TCLE, termos técnicos foram substituídos por sinônimos, acessíveis aos participantes,
- Foram apresentados os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso do Alfa Bisabolol e Ciclopirox.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa atende à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Considerações Finais a critério do CEP:

Os autores deverão apresentar ao CEP um relatório parcial e um final da pesquisa de acordo com o cronograma apresentado no projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1543361.pdf	20/07/2020 15:57:28		Aceito

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470
Bairro: Campus Fátima I CEP: 37.554-210
UF: MG Município: POUSO ALEGRE
Telefone: (35)3449-9248 E-mail: pesquisa@univas.edu.br

Continuação do Parecer: 4.230.378

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/07/2020 15:57:12	Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_correcaoomite.doc	20/07/2020 15:56:58	Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_HCSL.jpeg	30/04/2020 12:17:29	Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_dermatocare.jpeg	30/04/2020 12:17:19	Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	22/04/2020 10:23:43	Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

POUSO ALEGRE, 22 de Agosto de 2020

Assinado por:
Ronaldo Júlio Baganha
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470
Bairro: Campus Fátima I CEP: 37.554-210
UF: MG Município: POUSO ALEGRE
Telefone: (35)3449-9248 E-mail: pesquisa@univas.edu.br

Anexo B - Registro Clinical Trials



ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: June 25, 2021

ClinicalTrials.gov ID: NCT04940520

Study Identification

Unique Protocol ID: Onicomucose
Brief Title: Alpha-bisabolol for Onychomycosis Treatment
Official Title: Alpha-bisabolol for Onychomycosis Treatment
Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: June 2021
Overall Status: Completed
Study Start: June 1, 2020 [Actual]
Primary Completion: November 30, 2020 [Actual]
Study Completion: May 1, 2021 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Universidade do Vale do Sapucaí
Responsible Party: Principal Investigator
Investigator: Adriana Rodrigues dos Anjos Mendonça [drianjos]
Official Title: Principal Investigator
Affiliation: Universidade do Vale do Sapucaí
Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No
U.S. FDA-regulated Device: No
U.S. FDA IND/IDE: No
Human Subjects Review: Board Status: Approved
Approval Number: 4.230.378
Board Name: Research Ethics Committee of the Vale do Sapucaí University
Board Affiliation: Vale do Sapucaí University
Phone: (5535) 3449-9248
Email: cep@univas.edu.br
Address:

Pref. Tuany Toledo Avenue, 470 - Zip code 37554-210 - Pouso Alegre city,
Minas Gerais State, Brazil

Data Monitoring: Yes
FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary: Clinical, interventional, longitudinal study with random sampling. 60 patients will be divided into three groups, group A: control group, drug recommended by the Brazilian Society of Dermatology, group B: alpha bisabolol-based product associated with low-level laser therapy, and group C: alpha bisabolol based product. The topical application will be performed twice a day, while the laser application and photographs of the lesions, every 15 days. Areas of the lesions will be compared.

Detailed Description: Introduction: Onychomycosis is an infection caused by fungi that feed on keratin, a protein that makes up most of the nails. In patients with diabetes mellitus and onychomycosis, the risk of foot complications is a concern, especially for those who do not perform the practice of self-care of the skin, nails and feet in general correctly, which can trigger an important tissue damage that culminates in limb amputation. One of the alternatives for the treatment are herbal medicines. The application of alpha-bisabolol in the pharmaceutical sector is related to its anti-inflammatory, antispasmodic, antiallergic, drug permeation and deworming properties, having an important action in the morphology of dermatophytic fungal cells. Objectives: Develop and evaluate a pharmaceutical formula with alpha-bisabolol for the treatment of onychomycosis. Methods: Clinical, interventional, longitudinal study with random sampling. The study will be held at the Sthomatherapy Clinic of the Nursing Care and Teaching Center at the Samuel Libânio Hospital and at the DermatoCare Clinic Stomatherapy and Podiatry Clinic, Pouso Alegre, MG. 60 patients with onychomycosis will participate in this study, which will be divided into three groups, group A: control group, drug recommended by the Brazilian Society of Dermatology, group B: alpha bisabolol-based product associated with low-level laser therapy, and group C: alpha bisabolol based product. The topical application will be performed twice a day, while the laser application and photographs of the lesions, every 15 days.

Conditions

Conditions: Onychomycosis
Keywords: Onychomycosis
Phytotherapy
Laser Therapy
Plant Oils

Study Design

Study Type: Interventional
Primary Purpose: Treatment
Study Phase: Phase 1
Interventional Study Model: Parallel Assignment
Number of Arms: 3
Masking: Single (Outcomes Assessor)
Allocation: Randomized

Enrollment: 60 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Control group Group A: control group, drug recommended by the Brazilian Society of Dermatology	Biological/Vaccine: Drug recommended by the Brazilian Society of Dermatology Using a drug recommended by the Brazilian Society of Dermatology, twice a day.
Active Comparator: Alpha-bisabolol and laser Group B: alpha bisabolol-based product associated with low-level laser therapy	Combination Product: Alpha bisabolol product and laser Using alpha bisabolol-based product associated with low-level laser therapy. Alpha bisabolol-based product will be used twice a day, and laser therapy used once every fortnight.
Active Comparator: Alpha bisabolol Group C: alpha bisabolol based product	Biological/Vaccine: Alpha bisabolol product Using alpha bisabolol-based product twice a day

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Injury area analysis

All participants will have their nails photographed every 15 days for treatment control and evolution. These areas will be compared using the Image J program.

[Time Frame: 2 months]

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based:

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Volunteers with onychomycosis,
- aged over 18 years.

Exclusion Criteria:

- Volunteers have a known allergic process to topical treatment, and those who present an allergic reaction to alpha bisabolol
- patients with a history of neoplasm in a location close to the nail plate, and patients with psoriasis.
- Volunteers who withdraw their consent at any time during the research, and those who present an allergic reaction to alpha bisabolol
- Pregnant women.

Contacts/Locations

Central Contact Person: Adriana R dos Anjos Mendonça, PhD
Email: drijar@hotmail.com

Central Contact Backup: Rosemary V Souza Spenazato, MD

Email: rosemaryspenazato@hotmail.com

Study Officials: Adriana R dos Anjos Mendonça, PhD
Study Principal Investigator
Vale do Sapucaí University

Locations: **Brazil**

Vale do Sapucaí University
Pouso Alegre, Minas Gerais, Brazil, 37550-000
Contact: Adriana R dos Anjos Mendonça, PhD drijar@hotmail.com

IPDSharing

Plan to Share IPD: No

References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:

NORMAS ADOTADAS

Manual de Normalização de Trabalhos Acadêmicos da ABNT, Associação Brasileira de Normas Técnicas 2014.

Normas para elaboração de Trabalho Final do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade do Vale do Sapucaí. Pouso Alegre- MG. Disponível no endereço eletrônico: http://www.univas.edu.br/mpcas/docs/normas_format.pdf

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS [Internet]. ed. 2017. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS. 2018.