

Aplicação terapêutica de óleos essenciais no tratamento de onicomicoses: uma revisão sistemática

Andreza Lívia Gomes Figueiredo Maciel¹ (Orcid: 0009-0001-6727-3519) (andrezafigueiredo96@gmail.com)

Raimundo Euzébio da Costa Neto¹ (Orcid: 0000-0002-4300-1201) (netocosta730@gmail.com)

Camila Mendes Soares¹ (Orcid: 0000-0001-7171-9504) (camilamendes2314@gmail.com)

Iasmin Freitas Pimentel Pequeno¹ (Orcid: 0000-0002-2620-1869) (iasminpequeno@gmail.com)

Felipe Queiroga Sarmiento Guerra¹ (Orcid: 0000-0003-2057-4821) (fqsg@academico.ufpb.br)

Walicyranison Plínio da Silva Rocha¹ (Orcid: 0000-0003-0639-2781) (wps@academico.ufpb.br)

¹ Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, Brasil.

Resumo: Esta pesquisa tem como objetivos identificar e reunir na literatura científica estudos que avaliam o uso de óleos essenciais em modelos de infecção ungueal ou em ensaios clínicos. Foram realizadas buscas em cinco bases de dados: PubMed, Scopus, Scielo, Embase e Google Acadêmico, sendo recuperadas 184 referências após a retirada de duplicatas, resultando em seis estudos, que foram selecionados e incluídos na síntese de análise qualitativa final. Os óleos essenciais de melaleuca, cravo, orégano e tomilho mostraram-se possíveis candidatos a novos antifúngicos, direcionados ao tratamento de onicomicoses, sendo o óleo de melaleuca o mais avaliado. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança desses óleos essenciais no tratamento de onicomicose.

► **Palavras-chave:** Óleos essenciais. Onicomicoses. Produtos Naturais.

Recebido em: 23/04/2024

Revisado em: 28/06/2024

Aprovado em: 20/08/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312025350208pt>

Editora responsável: Fernanda Mattioni

Pareceristas: Liciane Montanholi e Wallace Pessoa

Introdução

Onicomicose é o termo que se refere às infecções fúngicas que acometem as unhas, sendo responsável por cerca de 50% de todas as doenças ungueais (Vörös-Horváth, 2020). A etiologia das onicomicoses é variada, estando associada a fungos dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não-dermatófitos. Em relação aos agentes dermatófitos, os gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* são os principais responsáveis. No que diz respeito às leveduras, os gêneros *Candida* e *Trichosporon* são os mais isolados, e *Fusarium*, *Acremonium* e *Aspergillus* figuram entre os principais agentes de filamentosos não dermatófitos (Gupta *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao sítio de infecção, as unhas dos pés são mais acometidas em relação às das mãos (Leung, 2020). O aspecto clínico das lesões pode ser variável, dependendo do agente etiológico e do estado imunológico do paciente. São observados espessamento das unhas, descoloração e separação do leito ungueal, onicolise e lesões na pele da região periungueal (Gupta *et al.*, 2021).

Aproximadamente cinco a dez por cento da população mundial é acometida por alguma manifestação clínica relacionada à onicomicose, apesar de ser uma condição subnotificada (Lipner; Scher, 2019). Diversos estudos relatam a prevalência da onicomicose em diversas regiões do mundo, como 14 a 23% na Europa (Lipner *et al.*, 2021), 20% a 36,6% no Leste Asiático (Song *et al.*, 2022) e 14% na América do Norte e na América do Sul (Lipner; Scher, 2019).

As onicomicoses são divididas em diferentes subtipos com base nos aspectos clínicos das lesões, e estas são influenciadas de acordo com os organismos infecciosos que acometeram aquela região e possuem prognósticos diferentes conforme o acometimento ungueal (Piraccini, 2020). Os subtipos de onicomicose são subungueal distal e lateral (OSDL), subungueal proximal, superficial, endônix, padrão misto, distrófica total e secundária (Leung, 2020). Entre estas formas, as subungueais distal e lateral são as mais comuns (Leung, 2020).

Diversos são os fatores de risco que estão associados aos quadros de onicomicoses. O uso regular de calçados fechados, doenças de base, traumas ungueais, constante umidade na região dos pés e mãos, sudorese e contato constante com o solo podem influenciar no desenvolvimento das lesões (Chetana, 2019; Beuscher; Keleshi, 2019). Outros fatores como uso de piscinas públicas e o compartilhamento de instrumentos de uso na podologia também estão associados aos casos de infecções fúngicas ungueais (Caneschi, 2019).

Em relação ao tratamento das onicomicoses, são utilizadas terapias com antifúngicos orais como Terbinafina e Itraconazol, e tópicos como ciclopirox olamina e amorolfina. Além disto, como auxiliares ao tratamento medicamentoso, são realizados métodos como laser, terapia fotodinâmica e químicos, como o uso de ácido tricloroacético 90% (ATA 90%) ou uma combinação desses métodos. Apesar do aparato medicamentoso, por se tratar de infecção nas unhas, o tratamento normalmente é longo, e torna-se oneroso ao paciente, podendo durar em média 10-12 meses. Esses fatores muitas vezes levam à falta de adesão, o que gera insucesso no tratamento (Khosravi *et al.*, 2020). Outro fator que influencia a baixa adesão ao tratamento é que, embora a terapia oral se mostre eficaz, em caso de uso por tempo prolongado pode causar efeitos colaterais e interações medicamentosas (Felix *et al.*, 2020). Desta forma, a busca por novas alternativas de tratamento para onicomicose tem sido bastante promissora (Bermúdez *et al.*, 2023).

As plantas são usadas de forma terapêutica há milhares de anos em todo o mundo. Os óleos essenciais são obtidos a partir de várias partes das plantas e possuem como principais componentes os mono e sesquiterpenos (Natu; Tatke, 2019). Os compostos fenólicos presentes nos óleos essenciais têm sua atividade reconhecida como importantes bioativos antimicrobianos (Khawaza; Aderibigbe, 2025).

Diversos óleos essenciais são utilizados com finalidade antimicrobiana, dentre eles o óleo de eucalipto, óleo de cravo, óleo de tomilho, óleo de amêndoa amarga, óleo de canela, óleo de melaleuca e óleo de capim-limão, são comumente usados por possuírem atividade antifúngica sinérgica com os derivados azólicos ungueais (Vörös-Horváth, 2020).

Os óleos essenciais se destacam como produto promissor no tratamento de onicomicoses, pois além de propriedades antifúngicas eficazes, apresentam outras características importantes, como ação anti-inflamatória, resistência fúngica não reportada, perfil de segurança favorável e potencial para uso integrado com outras terapias. Além disso, a relevância do tema se deve ao fato de que diversas empresas privadas em seus portfólios comercializam óleos essenciais com indicação para o tratamento de onicomicoses. Esses benefícios tornam os óleos essenciais uma opção viável e promissora no manejo dessa condição desafiadora.

Uma vez que os óleos essenciais se mostram como bom produto para o tratamento de onicomicoses, além da grande biodiversidade vegetal, que possibilita a exploração

de novos elementos, o presente trabalho objetiva realizar uma atualização da literatura, por meio de um estudo de revisão, sobre o cenário atual da utilização dos óleos essenciais como produto terapêutico, ou adjuvante no tratamento das onicomicoses.

Metodologia

Protocolo

Foi realizada uma revisão da literatura acerca da eficácia dos óleos essenciais no tratamento das onicomicoses, registrada no *Open Science Framework* - <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/JX29U>. A busca e a triagem das referências utilizadas foram realizadas de forma independente por dois examinadores, a partir dos mecanismos de busca, adotando critérios de elegibilidade e exclusão preestabelecidos (Quadro 1).

Pergunta orientadora, critérios de elegibilidade e exclusão

Esta revisão foi desenvolvida para responder a um questionamento específico: “em pacientes com onicomicose, o uso de óleos essenciais é eficaz na melhora ou resolução da condição?”. O estudo utilizou o formato PICO:

- * População (P): Pacientes com onicomicose
- * Intervenção (I): Óleos essenciais
- * Comparação (C): Não aplicável; a ênfase estava na própria ação do óleo
- * Desfecho (O): Melhora no quadro clínico da onicomicose

Mecanismos de busca

Os revisores de elegibilidade realizaram buscas em cinco bancos de dados (Quadro 1). Usando descritores selecionados em plataformas apropriadas como a Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), com auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, foi desenvolvida a estratégia de pesquisa (Quadro 1). Não foram adicionados critérios de data e língua e as publicações até o dia 10/05/2023 foram incluídas. Os estudos recuperados após a pesquisa foram importados para o *software* Rayyan para a detecção e remoção de artigos duplicados.

Quadro 1. Bancos de dados, estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão abordados na revisão

Base dados	Estratégia de busca
PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	("onychomycosis"[MeSH Terms] OR "onychomycosis"[All Fields] OR "onychomycoses"[All Fields] OR "nail infection"[All Fields]) AND ("oils, volatile"[MeSH Terms] OR ("oils"[All Fields] AND "volatile"[All Fields]) OR "volatile oils"[All Fields] OR ("essential"[All Fields] AND "oils"[All Fields]) OR "essential oils"[All Fields])
SCOPUS (HTTP://WWW.SCOPUS.COM)	(TITLE-ABS-KEY (onychomycosis) OR TITLE-ABS-KEY ("nail infection") AND TITLE-ABS-KEY (essential AND oils))
SCIELO (HTTPS://WWW.SCIELO.CL)	(*onychomycosis) OR ("nail infection") AND (essential oils)
EMBASE (HTTPS://WWW.EMBASE.COM)	('onychomycosis'/exp OR onychomycosis OR 'nail infection'/exp OR 'nail infection') AND ('essential'/exp OR essential) AND ('oils'/exp OR oils)
GOOGLE ACADÊMICO (HTTPS://SCHOLAR.GOOGLE.COM)	onychomycosis or "nail infection" and essential oils
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	• Estudos que avaliaram infecções fúngicas nas unhas e tecidos adjacentes causadas por dermatofitos, não dermatofitos e leveduras • Estudos que avaliaram o uso de óleos essenciais nas infecções fúngicas das unhas e seus tecidos adjacentes • Estudos <i>ex vivo</i>
Crítérios exclusão	• Cartas ao editor • Resumos de congresso • Estudos puramente "<i>in vitro</i>"

Seleção de estudos

Como um teste de calibração, os revisores discutiram os critérios de elegibilidade e os aplicaram a uma amostra de 20% das referências recuperado para determinar a concordância interexaminador. Diante um bom nível de concordância ($Kappa \geq 0,80$), os revisores leram todos os estudos. Esta etapa foi estruturada em duas fases. Na fase 1, os títulos e resumos foram lidos por dois revisores. Estudos com títulos e resumos

compatíveis com o tema de pesquisa da presente revisão foram selecionados para a fase 2. Na etapa 2, a leitura do texto completo foi realizada. As listas de referências dos estudos incluídos foram analisadas para identificação de pesquisas relevantes. Todos os estudos classificados como não elegíveis foram registrados separadamente com suas respectivas razões de exclusão. Um terceiro revisor foi consultado para fornecer uma decisão final em caso de divergência entre os dois revisores.

Extração de dados

Dois avaliadores realizaram a extração de dados. Ambos utilizaram uma planilha criada para extrair as informações necessárias (Quadro 2). Um terceiro revisor também foi consultado nesse processo, em caso de discordância entre os pares.

Avaliação da qualidade metodológica

O risco de viés nos estudos elegíveis foi avaliado usando as ferramentas ROB 2.0 (Sterne *et al.*, 2019) e ToxRTool (Schneider *et al.*, 2009) para estudos clínicos randomizados e *in vitro*, respectivamente. Foram analisados sete domínios na ferramenta ROB 2.0: risco de viés no processo de randomização, risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, risco de viés devido a dados faltantes do desfecho, risco de viés na mensuração do desfecho e, por fim, risco de viés na seleção do resultado reportado.

Para cada domínio, havia questões específicas que poderiam ser respondidas com “sim”, “parcialmente sim”, “parcialmente não”, “não” e “nenhuma informação”. Foi considerado alto risco de viés quando o estudo alcançou $\leq 49\%$ de respostas “sim”. Para risco moderado de viés, o percentual de respostas “sim” variou de 50% a 69%, enquanto para baixo risco de viés essas respostas atingiram $\geq 70\%$.

Os estudos *in vitro* foram examinados pelo instrumento ToxRTool (Schneider *et al.*, 2009) que é dividido em 18 critérios, no qual podem ser atribuídos uma pontuação de 0 (nenhum ponto / critério não atendido) ou 1 (um ponto, critério atendido). Esses são agrupados em cinco grupos de critérios: I. Identificação da substância de teste; II. Caracterização do sistema de teste; III. Descrição do desenho do estudo; IV. Documentação dos resultados do estudo; e V. Plausibilidade do desenho e resultados do estudo. Alguns critérios mínimos são considerados indispensáveis para que um estudo seja considerado confiável, e são identificados em vermelho. Ao final da análise, os estudos podem ser classificados como “confiáveis sem restrições”, quando

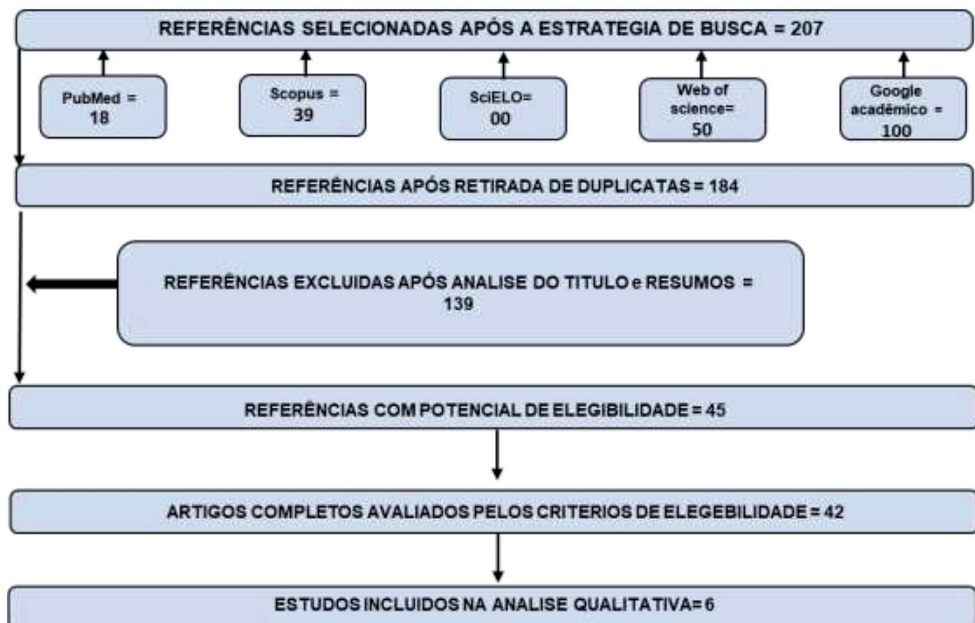
apresentarem uma pontuação que varia de 15-18; “confiável com restrições”, com pontuação entre 11-14; “não confiável”, com pontuação menor que 11 ou quando nem todos os requisitos em vermelho forem atendidos; e finalmente, “não atribuível”, em casos de documentação insuficiente.

Resultados

Seleção dos estudos

Para o desenvolvimento deste levantamento, foram realizadas buscas em cinco bases de dados, de acordo com chaves de buscas específicas, com descritores preestabelecidos. Foram recuperadas 207 referências e, após retirada de duplicatas por meio de *software* Rayaan, restaram 184; em seguida, 45 artigos foram selecionados após análise de títulos e resumo pelos revisores. Na etapa final, foram adicionas seis referências para síntese da análise qualitativa de acordo com os critérios de inclusão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos



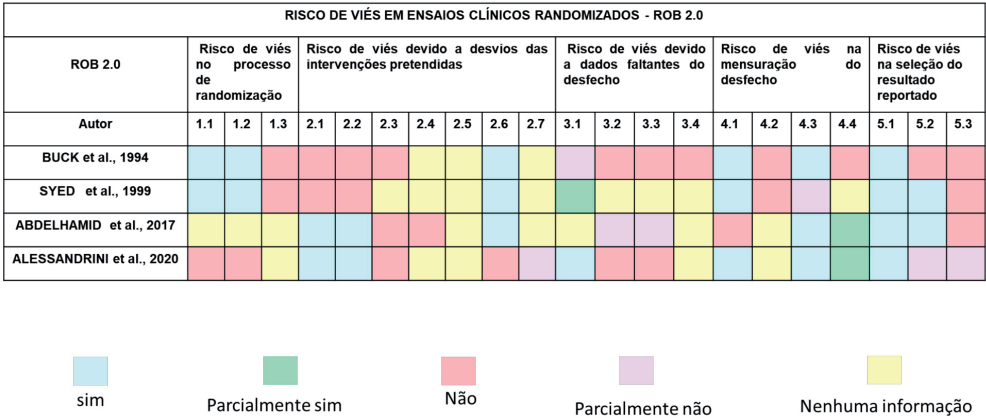
Fonte: adaptada do PRISMA.

Foram identificados dois estudos que avaliaram a ação antifúngica de óleos essenciais utilizando modelos laboratoriais de onicomicose. Em relação aos estudos clínicos, um total de quatro estudos foram identificados.

Risco de viés

Conforme recomendações da ferramenta PRISMA, foram avaliados o risco de viés e as características metodológicas observadas nos estudos. Após a análise individual de cada estudo selecionado, com base nas recomendações obtidas nas ferramentas ROB 2.0 e ToxRTool, utilizadas para análise do risco de viés em estudos clínicos randomizados e estudos *in vitro*, respectivamente. Dessa forma, observou-se que todos os estudos clínicos randomizados foram considerados com um alto risco de viés, conforme mostra a Figura 2. Um estudo *in vitro* obteve resultado mais satisfatório, mostrando uma metodologia confiável, sem restrições; no entanto, o outro apresentou-se como não confiável, como pode ser observado na Figura 3.

Figura 2. Risco de viés em ensaios clínicos randomizados



Estudo laboratorial 2 – Óleo essencial de capim-limão

A ação preventiva e curativa do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* incorporado em formulação de loção ungueal foi avaliada em unhas obtidas de doadores saudáveis (Di Vito *et al.*, 2022). Os fragmentos de unhas foram infectados com *T. mentagrophytes*, em concentrações de 10³, 10⁴ e 10⁷ UFC/ml. As unhas foram acompanhadas em três tempos: três, cinco e sete dias. A loção ungueal incorporada com o OE (4%) teve ação

preventiva em todos os dias, frente ao inóculo de 10³ UFC/ml. Quando avaliado em inóculo de 10⁴ e 10⁷ UFC/ml, a ação preventiva ocorreu até o terceiro dia. A ação curativa foi avaliada em frente à unha infectada com concentração de 10⁷ UFC/ml, igualmente nos dias três, cinco e sete. A loção ungueal contendo 4% de OE de *C. citratus* teve ação de cura em todos os dias avaliados.

Figura 3. Risco de viés para estudos *in vitro*

RISCO DE VIÉS PARA ESTUDOS IN VITRO - TOXRTOOL																	
TOXRTOOL	Identificação da substância teste				Caracterização do sistema de teste			Descrição do desenho do estudo						Documentação dos resultados do estudo			Plausibilidade do desenho do estudo e dos dados
Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
FLORES et al., 2013																	
DI VITO et al., 2022																	

simNão

Estudo laboratorial 1 – Óleo essencial de melaleuca

Estudo realizado por Flores e colaboradores (2013) analisou a eficácia antifúngica de nanocápsulas e nanoemulsões contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (óleo de melaleuca) em modelos de onicomicose associada a dermatófitos (*Trichophyton rubrum*). O estudo foi dividido em duas etapas: na primeira, realizada em uma placa de 96 poços, o raspado de unha foi infectado com *T. rubrum* e depois tratado com as formulações (10 mg/mL). Um segundo modelo empregou fragmentos de unhas que foram infectados com o microrganismo e tratados com as formulações. O estudo apresentou resultados positivos de eficácia, refletindo na capacidade das formulações em reduzir o crescimento de *T. rubrum*, sendo a inclusão do óleo de melaleuca em nanocápsulas a forma mais eficiente. Outra vantagem desse sistema foi a prevenção da infecção ungueal causada por *T. rubrum* em modelo de onicomicose *in vitro*, demonstrando, assim, o potencial da nanoencapsulação do óleo essencial de melaleuca no tratamento de onicopatias.

Estudo clínico 1 - Óleo essencial de melaleuca

Buck e colaboradores (1994) realizaram um estudo comparativo entre duas preparações tópicas para o tratamento de onicomicoses, uma com óleo essencial

de melaleuca e outra com clotrimazol. Foi um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado em dois centros de treinamento de residência e saúde de cuidados primários e um consultório particular de podólogo. Participaram 117 pacientes com onicomicose subungueal distal diagnosticada por cultura, sendo *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes* os agentes isolados. Os pacientes receberam aplicação duas vezes ao dia de solução de clotrimazol a 1% (CL) ou óleo de melaleuca a 100% por seis meses. A avaliação clínica e cultura foi realizada em zero, um, três e seis meses após o início do tratamento. As características basais dos pacientes em tratamento não diferiram significativamente. Após seis meses de terapia, os dois grupos de tratamento foram comparados, em relação à cultura negativa no final do tratamento (CL = 11%, OE = 18%) e a avaliação clínica, em que se observou resolução parcial ou total da onicopatia (CL = 61%, OE = 60%). Três meses após o término do tratamento, a resolução parcial ou total da onicopatia foi observada e 55% (CL) e 56% (OE) dos pacientes.

Estudo clínico 2 – Óleo essencial de melaleuca

Syed e colaboradores (1999) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de um creme contendo cloridrato de butenafina a 2% e óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* a 5%. O creme foi utilizado para o tratamento de onicomicose. Participaram do estudo 60 pacientes ambulatoriais (39 homens e 21 mulheres) com idades entre 18 e 80 anos (média de 29,6). Todos os pacientes tiveram as onicomicoses diagnosticadas laboratorialmente, *T. rubrum*, *T. tonsurans* e *T. Mentagrophytes* foram as espécies identificadas. As lesões dos pacientes tinham evolução entre 6-36 meses de duração.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de forma randomizada, em que 40 receberam o creme medicamentoso e 20 usaram placebo. Após 16 semanas de tratamento, 80% dos pacientes que usaram creme medicamentoso foram curados, ao contrário de nenhum no grupo placebo. Quatro pacientes no grupo de tratamento ativo experimentaram leves reações adversas, mas sem interromper o tratamento. Não foram observadas recidivas durante o acompanhamento dos pacientes curados e nenhuma melhora foi observada em participantes resistentes ao medicamento e placebo.

Estudo clínico 3 – Óleo essencial de melaleuca

A avaliação da ação terapêutica do óleo essencial de melaleuca no tratamento de onicomicose foi realizada por Abdelhamid e colaboradores (2017). Trata-se de um estudo prospectivo de coorte intervencionista, randomizado, duplo-cego envolvendo um total de 66 pacientes com onicomicose. Foram excluídos do estudo os pacientes que já estavam realizando tratamento local, sistêmico ou que estavam acometidos simultaneamente de doença inflamatória cutânea. O óleo essencial de melaleuca, a 100%, foi aplicado puro nas unhas dos pacientes, duas vezes ao dia, durante seis meses. Como medida de análise da regressão das lesões, foi realizado a cultura das unhas pré e pós-tratamento. Após seis meses de tratamento com o óleo essencial, 27% dos pacientes estavam completamente curados, 65% estavam parcialmente curados de acordo com a aparência das unhas e 8% não tiveram resposta de acordo com a aparência do “índice de unha” (a unha com maior carga fúngica no momento da entrada no estudo).

Estudo clínico 4 - Óleos essenciais de lima, orégano e melaleuca

O estudo de Alessandrini *et al.* (2020) avaliou a eficácia, tolerabilidade e adesão do paciente a um novo antifúngico tópico contendo vitamina E e óleos essenciais de lima, orégano e melaleuca. O estudo foi conduzido com 20 pacientes (13 do sexo masculino e sete do sexo feminino). Os pacientes apresentavam onicomicose subungueal distal ocasionadas por *T. rubrum*, *T. interdigitalis*, *Fusarium* sp. e *Scopulariopsis brevicaulis*. A formulação foi aplicada uma vez ao dia nos tecidos periungueais e na lâmina ungueal por um período de seis meses. Ao final do estudo de 12 meses, 78,5% dos pacientes apresentaram cura completa.

Os dados referentes aos seis estudos utilizando óleos essenciais no tratamento de onicomicoses estão dispostos no Quadro 2.

Quadro 2. Síntese qualitativa dos estudos incluídos

Referência	Tamanho da amostra	Tipo do estudo	Espécie de planta	Concentração testada	Espécie fúngica	Desfecho
ALESSANDRINI et al., 2020	20 pacientes	Clínico	<i>Citrus aurantifolia</i> <i>Melaleuca alternifolia</i> <i>Origanum vulgare</i>	Em patente	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitalis</i> <i>Fusarium</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Cura dos pacientes Segurança terapêutica
SYED et al., 1999	60 pacientes	Clínico Duplo-cego Randomizado	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Dois por cento	<i>T. rubrum</i> <i>T. tonsurans</i> <i>T. mentagrophytes</i>	Segurança terapêutica
ABDELHAMID et al., 2017	66 pacientes	Clínico Duplo-cego Randomizado	<i>Melaleuca alternifolia</i>	100%	<i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida albicans</i>	Cura dos pacientes Segurança terapêutica
BUCK et al., 1994	117 pacientes	Clínico Duplo-cego, multicêntrico, randomizado	<i>Melaleuca alternifolia</i>	100%	<i>T. rubrum</i> <i>T. mentagrophytes</i>	Cura dos pacientes Segurança terapêutica
FLORES et al., 2013	Uma cepa	Laboratorial Modelo de unha	<i>Melaleuca alternifolia</i>	10 mg/mL	<i>Trichophyton rubrum</i>	Redução do crescimento fúngico
DI VITO et al., 2022	Nove cepas	Laboratorial Modelo de unha	<i>Cymbopogon citratus</i>	Quatro por cento	<i>Microsporum canis</i> <i>T. interdigitale</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. tonsurans</i>	Ação preventiva e fungicida

Discussão

A ação antimicrobiana de óleos essenciais é um campo de estudo amplamente explorado na comunidade científica. No que diz respeito à ação antifúngica, os primeiros relatos foram observados na década de 50, quando Vilanova & Casanovas (1953) descreveram a ação fungistática e fungicida de compostos obtidos de óleos essenciais, como Citral, Eugenol, Citronelol, Linalol e limoneno, frente a cepas de *Candida* e *Trichophyton gypseum* (Atual *Nannizzia gypsea*).

Diversos estudos investigaram a ação de óleos essenciais e suas ações antifúngicas, como o óleo essencial do tomilho, *Thymus vulgaris* (Kowalczyk *et al.*, 2020), lavanda, *Lavandula angustifolia* (Mijatovic *et al.*, 2022), alecrim, *Rosmarinus officinalis* (Silva-Bomfim *et al.*, 2020), cebolinha, *Allium tuberosum* (Kocevski *et al.*, 2013), cúrcuma, *Curcuma longa* (Sharma *et al.*, 2022) canela, *Cinnamomum zeylanicum* (Araújo *et al.*, 2021) e melaleuca, *Melaleuca alternifolia* (Roana *et al.*, 2021).

Em relação ao tratamento das onicomicoses, estudos demonstraram a importância dos óleos essenciais (Buck *et al.*, 1994; Abdelhamid *et al.*, 2017; Alessandrini *et al.*, 2020). Partindo da busca geral da literatura, a grande maioria dos dados apresentados até o momento utiliza como metodologia ensaios *in vitro*, como microdiluições em caldo e disco difusão, utilizando como base diversas cepas de agentes causadores de onicomicoses, como leveduras do gênero *Candida*, dermatófitos e fungos filamentosos não dermatófitos. Estudos em que esses óleos essenciais são avaliados em modelos animais ou em ensaios clínicos representam fases mais avançadas nas pesquisas, entretanto, são bastante escassos, o que foi observado nos seis artigos obtidos na presente revisão.

O estudo realizado por Flores e colaboradores (2013) utilizou um modelo de infecção em pó e fragmentos de unhas. O agente infectante foi o fungo *T. rubrum*. O óleo essencial de melaleuca foi incorporado em nanoemulsões e em nanocápsulas e administrado diretamente nas unhas infectadas, sendo esta última a formulação com melhor desempenho. A utilização de modelo de infecção utilizando pó ou fragmentos de unhas permite ao fungo um crescimento em seu ambiente de infecção em humanos, o que torna as condições experimentais mais próximas da realidade clínica. A utilização de nanocápsulas permite maior superfície de contato do óleo incorporado, aumentando a interação deste com o ergosterol encontrado

nas membranas das células fúngicas, além de permitir uma difusão contínua do composto na membrana, o que otimiza a ação farmacológica do óleo essencial.

Em terapias tópicas, existe a dificuldade de penetração no leito ungueal pelos compostos ativos, acarretando baixa entrega dos compostos às células fúngicas. Então, o tamanho das moléculas é um fator crucial para uma boa entrega farmacológica. Além disso, as nanocápsulas possuem base aquosa, o que permite hidratação da queratina ungueal, favorecendo sua dilatação e abertura de poros, o que facilita a entrada dos compostos (Flores *et al.*, 2013). Então o uso destas formulações são boas alternativas para o uso no tratamento de onicomicoses.

O estudo realizado por Di Vito e colaboradores (2022) apontou o óleo essencial de capim limão (*Cymbopogon citratus*) como importante agente preventivo e curativo de onicomicose, utilizando modelo *ex vivo* de experimentação. A atividade antifúngica do óleo essencial de capim limão é bem descrita na literatura. Em estudo de avaliação da ação antifúngica frente a fungos causadores de onicomicoses, utilizando de óleos essenciais obtidos a partir de plantas medicinais (Oliveira *et al.*, 1993), observou-se a ação antifúngica do óleo essencial de capim limão, frente a cepas de *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Microsporum canis*, utilizando a metodologia de disco difusão. Em estudo mais recente, Paiva e colaboradores (2022) observaram que o óleo essencial do capim limão apresentou ação antifúngica frente a 298 cepas avaliadas, sendo 64,76% identificadas como *Candida albicans*, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, todas espécies potencialmente causadoras de onicomicoses.

A literatura científica é repleta de estudos avaliando as propriedades antifúngicas de produtos naturais (Dumitrescu *et al.*, 2023; Ferreira *et al.*, 2021; Kumari; Yadav; Luqman, 2022; Lara *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2022) nos quais os óleos essenciais estão presentes. Entretanto, em se tratando de onicomicoses, os estudos se restringem apenas à avaliação da ação antifúngica por meio de ensaios *in vitro* utilizando métodos como microdiluição em caldo ou disco difusão em ágar. Nesses estudos, são utilizadas cepas de fungos isolados de pacientes com onicomicoses ou espécies conhecidamente causadoras dessa infecção, como as pertencentes ao grupo dos dermatófitos. O uso de modelos laboratoriais que utilizem situações próximo da realidade, como o uso de unhas humanas ou de animais, é escasso. Até o presente, não foram identificados estudos envolvendo modelo animal de onicomicose para avaliar ação antifúngica de óleos essenciais.

Em se tratando de ensaios clínicos utilizando óleos essenciais para o tratamento das onicomicoses, foram identificados quatro estudos, três envolvendo o óleo essencial de melaleuca (Buck *et al.*, 1994; Syed *et al.*, 1999; Abdelhamid *et al.*, 2017), e um utilizando três óleos essenciais: limão, orégano e melaleuca (Alessandrini *et al.*, 2020).

O óleo essencial de melaleuca é amplamente estudado em relação às suas propriedades antimicrobianas. Em recente metanálise realizada por Villar e colaboradores (2022), foi destacado a ação antifúngica do óleo de melaleuca. Foram identificados 22 artigos que tratavam da ação do óleo frente a isolados de *Candida* e de fungos dermatófitos. Os MICs variaram de 9,7-8960 µl/ml e também entre 0,008-0,5% frente a *Candida albicans*. A ação sobre cepas de *T. mentagrophytes* varia entre 250-800 µl/ml e em porcentagem, 0,3%. Em relação a *T. rubrum*, as concentrações foram de 400 µl/ml e também na concentração de 0,06-0,3%. Vale destacar que *T. mentagrophytes* e *T. rubrum* representam 90% dos casos de onicomicoses.

Melaleuca alternifolia é uma planta nativa da Austrália que possui forte apelo comercial, sendo observada em diversas preparações como sabonetes, xampus e outros produtos cosméticos, como protetor solar. Na medicina tradicional tem sido utilizada no tratamento de contusões, picada de insetos e infecções de pele (Sharifi-Rad *et al.*, 2017). Diversas revisões destacam suas propriedades, como ação anti-helmíntica e antiprotosoária (Lam *et al.*, 2020), ação antioxidante (Jayakumar *et al.*, 2021), agente no tratamento de doenças periodontais (Singh *et al.*, 2022) e no tratamento de acne (Hammer, 2015).

Mesmo sendo uma planta altamente explorada na literatura científica, estudos clínicos da ação antifúngica em casos de onicomicose são escassos. As quatro publicações avaliadas no presente estudo apresentaram resultados de cura dos pacientes após administração tópica do óleo essencial. Buck *et al.* (1994) e Abdelhamid *et al.* (2017) aplicaram o óleo de forma pura; Syed *et al.* (1999) administraram o óleo essencial em associação com butenafina a 2%; e Alessandrini *et al.* (2020) usaram o óleo composto (melaleuca, orégano e lima) em formulação patenteada. Merece destaque o fato de que, nesses estudos, os pacientes apresentaram cura das lesões, com boa recuperação e baixo índice de reações adversas, parâmetros que são muito importantes no desenvolvimento de formulações medicamentosas.

Os medicamentos tópicos são escolhas para o tratamento de onicomicoses leve e moderada (Nenoff, 2023). Por um lado, existe a redução de efeitos adversos sistêmicos e interações medicamentosa; por outro, a entrega dos compostos

ativos é desafiadora, devido à natureza queratinizada do ambiente ungueal. As formulações destacadas no presente estudo apresentaram entrega satisfatória, o que se reflete nos resultados apresentados.

O presente estudo possui limitações devido à escassez de dados na literatura que mostrem a eficácia dos óleos essenciais através de estudos clínicos. É nossa expectativa que os resultados deste estudo sirvam de alicerce para futuras pesquisas. Ao enumerarmos os principais óleos essenciais com potencial antifúngico disponíveis na literatura, abrimos caminho para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos que podem preencher uma lacuna existente na terapia antifúngica. Esses avanços são fundamentais para atender às necessidades clínicas e fornecer novos recursos terapêuticos no enfrentamento das onicomicoses.

Conclusão

É inegável que a literatura científica apresente uma ampla gama de estudos voltados a avaliar a atividade antifúngica de diversos compostos naturais no combate às onicomicoses. No entanto, constata-se que a grande maioria se limita a experimentos *in vitro*. É notável que a transição para modelos *in vivo* é um passo raro, com número reduzido de pesquisas avançando para esta etapa. Mesmo assim, é encorajador perceber que certos compostos apresentaram resultados promissores, despertando a esperança de futuras aplicações na prática clínica. Entre os candidatos mais promissores, destacam-se o óleo de melaleuca, o óleo de lima, o óleo de orégano e o óleo de capim-limão, que, nesse contexto, apresentam-se como candidatos com aplicabilidade, eficácia e segurança clínica no tratamento dessa condição comprovados. Vale ressaltar que o óleo de melaleuca tem sido objeto de maior atenção e investigação, tendo em vista que foi o mais estudado.¹

Referências

- ABDELHAMID, D. *et al.* Evaluation of the Therapeutic Efficacy of Tea Tree Oil in Treatment of Onychomycosis. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, v. 9, n. 12, p. 1414-1420, 2017. doi: 10.25258/phyto.v9i11.11184
- ALESSANDRINI, A. *et al.* An open study to evaluate effectiveness and tolerability of a nail oil composed of vitamin E and essential oils in mild to moderate distal subungual onychomycosis. *Skin appendage disorders*, v. 6, n. 1, p. 14-18, 2020.

- ARAÚJO, M. R. C. *et al.* Efficacy of essential oil of cinnamon for the treatment of oral candidiasis: A randomized trial. Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry, n. 12570, 2021.
- BERMUDEZ, M. N.; RODRÍGUEZ-TAMEZ, G.; PEREZ, S.; TOSTI, A. Onychomycosis: Old and New. *Journal of Fungi*, v. 9, n. 5, p. 559, 2023. <https://doi.org/10.3390/jof9050559>
- BEUSCHER, T. L.; KELECHI, T. J. Onychomycosis: Diagnosis, treatment, and /prevention. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing*, v. 46, n. 4, p. 333-335, 2019.
- BUCK, D. S.; NIDORF, D. M.; ADDINO, J. G. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and clotrimazole. *The journal of family practice*, v. 38, n. 6, p. 601-605, 1994.
- CANESCHI, C. A. *et al.* In vitro antifungal activity of organic compounds derived from amino alcohols against onychomycosis. *Brazilian Journal of microbiology*, v. 48, n. 3, p. 476-482, 2017.
- CHETANA, K. *et al.* Clinicomycological and histopathological profile of onychomycosis: A cross-sectional study from south India. *Indian Journal of Dermatology*, v. 64, n. 4, p. 272-276, 2019.
- DIVITO, M. *et al.* Green natural nail polish modified with essential oils to treat onychomycosis. *Mycoses*, v. 65, n. 12, p. 1127–1136, 2022.
- DUMITRESCU, E. *et al.* Pimpinella anisum L. Essential Oil a Valuable Antibacterial and Antifungal Alternative. *Plants* (Basel), v. 12, n. 13, 2023.
- FELIX, M. T. A. C. *et al.* Solubilización in vitro del aceite de árbol de té y primeros resultados de su efecto antifúngico en onicomicosis. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.06.013>
- FERREIRA, E. D. *et al.* The Use of Essential Oils and Their Isolated Compounds for the Treatment of Oral Candidiasis: A Literature Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 21, p. 16, 2021.
- FLORES, F. C. *et al.* Antifungal activity of nanocapsule suspensions containing tea tree oil on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Mycopathologia*, v. 175, n. 3-4, p. 281-286, 2013.
- FLORES, F. C.; BECK, R. C. R.; DA SILVA, C. de B. Essential oils for treatment for onychomycosis: A mini-review. *Mycopathologia*, v. 181, n. 1-2, p. 9-15, 2016.
- GUPTA, A. K. *et al.* The growing problem of antifungal resistance in onychomycosis and other superficial mycoses: A case report and review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 85, n. 3, p. AB15, 2021.
- HAMMER, K. A. Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *International journal of antimicrobial agents*, v. 45, n. 2, p. 106-110, 2015.

- JAYAKUMAR, M. *et al.* Toxicity and biochemical effects of essential oils of *Anethum graveolens* L. and *Melaleuca cajuputi* Powell against *Rhyzopertha dominica* (F.) (Coleoptera: Bostrichidae). *International journal of tropical insect science*, v. 41, n. 2, p. 945-951, 2021.
- KHWAZA, V.; ADERIBIGBE, B. A. Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Components and Their Derivatives: A Review. *Antibiotics*. v. 14, n. 1, p. 68, 2025. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010068>
- KOCEVSKI, D. *et al.* Antifungal Effect of *Allium tuberosum*, *Cinnamomum cassia*, and *Pogostemon cablin* Essential Oils and Their Components Against Population of *Aspergillus* Species: Antifungal effects of essential oils. *Journal of food science*, v. 78, n. 5, p. M731-M737, 2013.
- KOWALCZYK, A. *et al.* Thymol and thyme essential oil: new insights into selected therapeutic applications. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 25, n. 18, p. 4125, 2020.
- KHOSRAVI, A. R. *et al.* Anti-fungal activity of some native essential oils against emerging multi-drug resistant human nondermatophytic moulds. *Journal of Herbal Medicine*. v. 23, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100370>.
- KUMARI, K. M. U.; YADAV, N. P.; LUQMAN, S. Promising Essential Oils/Plant Extracts in the Prevention and Treatment of Dandruff Pathogenesis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 22, n. 13, p. 1104-1133, 2022.
- LAM, N. S. *et al.* *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections. *Biomedicine & pharmacotherapie*, v. 130, n. 110624, p. 110624, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110624>.
- LARA, L. L. S. *et al.* Chemical composition and antifungal activity of *Zanthoxylum riedelianum* stem bark essential oil. *Natural Product Research*, v. 36, n. 6, p. 1653-1658, 2022.
- LEUNG, A. K. C. *et al.* Onychomycosis: An updated review. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, v. 14, n. 1, p. 32-45, 2020.
- LIMA, E. O. *et al.* In vitro antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. *Mycoses*, v. 36, n. 9-10, p. 333-336, 2009.
- LIPNER, S. R. *et al.* Therapeutic Recommendations for the Treatment of Toenail Onychomycosis in the US. *Journal of drugs in dermatology*. v. 20, n. 10, p. 1076-1084, 2021. <https://doi.org/10.36849/JDD.6291>
- LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 80, n. 4, p. 835-851, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>
- LIU, Y. *et al.* The Antifungal Activity of Cinnamon-Litsea Combined Essential Oil against Dominant Fungal Strains of Moldy Peanut Kernels. *Foods*, v. 11, n. 11, 2022.

- MANI, J. S. *et al.* Antioxidative and therapeutic potential of selected Australian plants: A review. *Journal of ethnopharmacology*, v. 268, n. 113580, p. 113580, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113580>
- MIJATOVIC, S. *et al.* Antifungal Activity of *Lavandula angustifolia* Essential Oil against *Candida albicans*: Time-Kill Study on Pediatric Sputum Isolates. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 27, n. 19, p. 6300, 2022.
- NATU, K. N.; TATKE, P. A. Essential oils – prospective candidates for antifungal treatment? *Journal of Essential Oil Research*, v. 31, n. 5, p. 347-360, 2019.
- NENOFF, P. Mycology-an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 12, p. 188-210, 2014.
- OLIVEIRA, E. P.; ANDRADE F de, S.; LIMA-NETO, R. G. Ocorrência de micoses superficiais em um centro de saúde pública localizado na cidade de Patos-PB, Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 49, n. 3, p. 289-93, 2017. DOI: 10.21877/2448-3877.201600064
- PAIVA, L. F. D. E. *et al.* Association of the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf with nystatin against oral cavity yeasts. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 94, n. 1, 2022.
- PIRACCINI, B. M. *et al.* Ciclopirox hydroxypropyl chitosan (HPCH) nail lacquer: A review of its use in onychomycosis. *Dermatology and therapy*, v. 10, n. 5, p. 917-929, 2020.
- ROANA, J. *et al.* Antifungal Activity of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil (TTO) and Its Synergy with Itraconazole or Ketoconazole against *Trichophyton rubrum*. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 26, n. 2, p. 461, 2021.
- SCHNEIDER, K. *et al.* “ToxRTool”, a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicology Letters*, v. 189, n. 2, p. 138-144, 2009.
- STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ*, August, v. 4898, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- SHARIFI-RAD, J. *et al.* Plants of the *Melaleuca* genus as antimicrobial agents: From farm to pharmacy: Plants of the Melaleucagenus as antimicrobial agents. *Phytotherapy research*, v. 31, n. 10, p. 1475-1494, 2017.
- SHARMA, N. *et al.* Evaluation of the antifungal, antioxidant, and anti-diabetic potential of the essential oil of *Curcuma longa* leaves from the North-Western Himalayas by in vitro and in silico analysis. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 27, n. 22, p. 7664, 2022.
- SILVA-BOMFIM, N. da *et al.* Antifungal and antiaflatoxicogenic activity of rosemary essential oil (*Rosmarinus officinalis* L.) against *Aspergillus flavus*. *Food additives & contaminants*, v. 37, n. 1, p. 153-161, 2020.

- SILVA-ROCHA, W. P.; AZEVEDO, M. F.; CHAVES, G. M. Epidemiology and fungal species distribution of superficial mycoses in Northeast Brazil. *Journal de mycologie medicale*, v. 27, n. 1, p. 57-64, 2017.
- SINGH, N. *et al.* Effectiveness of tea tree oil versus chlorhexidine in the treatment of periodontal diseases: a systematic review. *Evidence-based dentistry*, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41432-022-0259-6>
- SONG, G. *et al.* Epidemiology of Onychomycosis in Chinese Mainland: A 30-year Retrospective Study. *Mycopathologia*, v. 187, n. 4, p. 323-331, 2022.
- SYED, T. A. *et al.* Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream. *Tropical medicine & international health*, v. 4, n. 4, p. 284-287, 1999.
- VILANOVA, X.; CASANOVAS, M. The fungistatic and fungicidal activity of vegetable essential oils and their Components. *The journal of investigative dermatology*, v. 20, n. 6, p. 447-454, 1953.
- VILLAR RODRÍGUEZ, J. *et al.* Meta-analysis of the antifungal activities of three essential oils as alternative therapies in dermatophytosis infections. *Journal of applied microbiology*, v. 133, n. 2, p. 241-253, 2022. doi: 10.1111/jam.15539.
- VÖRÖS-HORVÁTH, B. *et al.* Formulation of tioconazole and *Melaleuca alternifolia* essential oil Pickering emulsions for onychomycosis topical treatment. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 25, n. 23, p. 5544, 2020.

Nota

¹ A. L. G. F. Maciel: pesquisa, preparo do manuscrito e análise de dados. R. E. da Costa Neto, C. M. Soares e I. F. P. Pequeno: preparo do manuscrito e análise de dados. F. Q. S. Guerra: desenho do manuscrito e análise de dados. W. P. da S. Rocha: desenho do manuscrito, orientação da pesquisa, análise de dados e preparo do manuscrito.

Abstract

Therapeutic application of essential oils in the treatment of onychomycosis: a systematic review

This research aims to identify and compile studies within scientific literature that assess the utilization of essential oils in models of nail infection or clinical trials. Searches were conducted across five databases: PubMed, Scopus, Scielo, Embase, and Google Scholar, yielding 184 references post-duplicate removal. Ultimately, 6 studies were included in the final qualitative analysis synthesis following adherence to inclusion criteria. Essential oils such as tea tree, clove, oregano, and thyme have emerged as potential candidates for novel antifungal agents targeted at onychomycosis treatment, with tea tree oil being the most extensively evaluated. However, further studies are imperative to evaluate the efficacy and safety of these essential oils in onychomycosis treatment.

► **Keywords:** Essential oils. Onychomycosis. Natural products.