

LISTA DE FIGURAS

Contextualização

Figura 1. Estrutura química de uma unidade de cadeia de SC. Condroitina-4-sulfato: $R_1 = H$; $R_2 = SO_3H$; $R_3 = H$.
Condroitina-6-sulfato: $R_1 = SO_3H$; $R_2, R_3 = H$18

Figura 2. Estrutura química da glucosamina 6-sulfato (A) e da condroitina-6 sulfato (B).....19

Estudos

Estudo I

Figura 1. Análise macroscópica representativa das lesões cutâneas dos animais após 3, 7 e 14 dias de tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% a partir da lesão.....29

Figura 2. Diâmetro das lesões cutâneas [cm] dos animais nos dias 1, 3, 7 e 14 dos tratamentos a partir da lesão.....30

Estudo II

Figura 1. Participação da condroitina na constituição de subunidades de proteoglicanos e o agregado de proteoglicanos presente na cartilagem articular.....54

Figura 2. Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de glucosamina sulfato entre a Farmácia e os Fornecedores. A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; e D) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2. A linha em negrito é referente à média das diferenças e as tracejadas indicam o intervalo de confiança de 95%.....55

Figura 3. Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de condroitina sulfato entre a Farmácia e os Fornecedores. A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; e D) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2. A linha em negrito é referente à média das

diferenças e as tracejadas indicam o intervalo de confiança de 95%.....56

LISTA DE TABELAS

Estudo I

Tabela 1. Velocidade de cicatrização dos animais submetidos à lesão cutânea dorsal nos dias 3, 7 e 14 após tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% ou creme de camomila a 10%.....31

Estudo II

Tabela 1. Características organolépticas e solubilidade da glucosamina sulfato (A) e condroitina sulfato (B).....57

Tabela 2. Teste de pH e densidade das amostras de glucosamina e condroitina sulfato entre Farmácia e Fornecedor 1 e 2. Os dados foram apresentados por média e desvio padrão.....58

Tabela 3. Análise de Bland-Altman para os Fornecedores 1 e 2 vs Farmácia nos testes de pH e densidade para as amostras de condroitina e glucosamina sulfato.....58

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANFARMAG – Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais

SC – Sulfato de Condroitina

MMP-3 – Metalloproteinase de matriz-3

MMP-9 – Metalloproteinase de matriz-9

MMP-13 – Metalloproteinase de matriz-13

MMP-14 – Metalloproteinase de matriz-14

NAG – N-acetil-β-D-glicosaminidase

Catepsina B – Carboxipeptidase B

SG – Sulfato de Glucosamina

AINES – Antiinflamatório não-esteróides

N-acetilgalactosamina – Normal-acetilgalactosamina

H – Hidrogênio

SO₃H – Ácido sulfônico

N-acetil-glucosamina – Normal-acetil-glucosamina

NaCl – Cloreto de Sódio

KCl – Cloreto de Potássio

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

POP - Procedimento Operacional Padrão

mL – mililitro

FT Raman – *Fourier Transforme Raman*

C₁₄H₁₉NO₁₄S – Sulfato de condroitina

(C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2KCl – Sulfato de glucosamina

pH – Potencial Hidrogeniônico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

G – Gramas

p/p – peso por peso

°C – Grau Celsius

CCI – Coeficiente de Correlação Intraclasse

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 Farmácia Magistral

A Farmácia magistral representa hoje um nicho de mercado para o profissional farmacêutico que, possibilita ao farmacêutico ascensão social e econômica com completa realização profissional, encontrando na farmácia a possibilidade de exercer com amplitude todas as atividades inerentes ao profissional do medicamento. Contudo, apesar das inúmeras vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, que vão desde a facilidade posológica até a econômica, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor. O maior destes obstáculos é a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de um controle de qualidade rígido das matérias-primas e produtos acabados, ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade (Ferreira, 2000). Entretanto, um fator que certamente contribuiu para a expansão é o fato de o setor oferecer medicamentos a preços inferiores aos do produto industrializado (Anfarmag, 1997).

Toda matéria-prima recebida antes de ser liberada para manipulação de fórmulas farmacêuticas deve ser submetida a análises de testes físico-químicos, como as características organolépticas, solubilidade, pH, ponto de fusão e densidade de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As atribuições do controle de qualidade envolvem estabelecer, validar e implementar seus procedimentos; avaliar, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas; verificar a correta rotulagem dos recipientes de materiais e produtos; garantir a estabilidade dos princípios ativos; e participar da investigação de reclamações relacionadas com a qualidade do produto. Todas estas operações devem ser realizadas de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) estabelecidos. O controle de qualidade pode ser realizado sobre a fórmula farmacêutica ou sobre a forma farmacêutica (Ferreira, 2000).

Para obtenção de medicamentos com qualidade, todo processo envolvido na produção deve ser monitorado, incluindo: controle do meio ambiente, controle da fabricação e controle final do produto acabado (Korolkovas, 1999; Leal, et al., 2007). A contaminação cruzada representa um dos pontos críticos para a manutenção da qualidade dos medicamentos. Os fatores predisponentes da ocorrência

correspondem a utilização de equipamentos e vidrarias mal lavadas, presença de pó suspenso no ar, além das condições relacionadas ao próprio manipulador. O conhecimento, disciplina, cumprimento de procedimentos e atenção para a limpeza e higienização são métodos a serem observados para que a contaminação cruzada tenha menor incidência (Leal, et al., 2007; Conselho Regional de MG, 2011).

O controle de qualidade se faz necessário para que as demais etapas produtivas sejam controladas e padronizadas, pois ele abrange desde a aquisição da matéria-prima até o acompanhamento terapêutico. Segundo a Anvisa, através da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Controle de Produtos, vem constatando a inexistência no país de uma literatura técnica que sistematize os ensaios, processos e materiais utilizados por Laboratórios de Controle da Qualidade e de produção, no sentido de uniformizar as metodologias empregadas, nas análises de controle de medicamentos. Em ocorrência disto, é imprescindível a qualificação dos fornecedores para garantir que o produto final atinja os parâmetros de qualidade especificados no laudo do fabricante.

A avaliação da qualidade físico-química de todo o processo produtivo, é importante para que seja mantida a reprodutibilidade lote a lote do produto obtido. A adulteração, a não uniformidade da composição química e as contaminações como poeira, entre outros são os problemas mais frequentes relacionados à qualidade dos insumos farmacêuticos. Desta maneira, torna-se imprescindível que todo insumo adquirido pela Farmácia seja analisado por profissionais capacitados, atestando a autenticidade e a qualidade da matéria-prima.

Assim sendo, na aquisição das matérias-primas, as farmácias deverão exigir de seus fornecedores qualificação junto à autoridade sanitária competente comprovando a regularidade e solicitando ao fornecedor o certificado de análise das matérias-primas, não só com os resultados das análises, mas também com as especificações, a data de fabricação, a validade, as condições de conservação e armazenagem ideais, o número do lote e o país de procedência.

1.1.1. Sulfato de condroitina e sulfato de glucosamina

O sulfato de condroitina (SC) pertence à família dos heteropolissacarídeos chamados glicosaminoglicanos (GAGs) é um importante constituinte estrutural da matriz cartilaginosa, obtido de cartilagem bovina (traquéia) e presente na reparação óssea (Chondroitinsulfate, 1997). Caracteriza-se por ser um glicosaminoglicanomonossulfatado de cadeia longa presente de forma natural no organismo, na cartilagem articular da maioria dos mamíferos e como fármaco na forma sintetizada (Möller, 2009).

Atua como anti-inflamatório e seu mecanismo de ação é no anabolismo e o catabolismo da matriz extracelular, agindo na síntese de proteoglicanos, ácido hialurônico e colágeno do tipo II; diminuindo a atividade catabólica dos condrócitos, inibindo algumas enzimas proteolíticas (MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, colagenase, elastase, fosfolipase A2, NAG, catepsina B, agreganase) e reduzindo a formação de óxido nítrico e radicais livres, que afetam a cartilagem (Ronca et al., 1998; Blanco, 2002).

Sabe-se que a maior parte dos GAGs encontrados nos ossos e cartilagens é constituída por sulfato de condroitina (Toffoletto, 2005). É o maior constituinte da cartilagem que promove estrutura e mobilidade de outras moléculas através da cartilagem e retenção de água e nutrientes. Com isso, os proteoglicanos, macromoléculas complexas que contêm um esqueleto protéico com uma ou mais cadeias de GAGs, ligado covalentemente (Yanagishita, 1993), permitem que a cartilagem articular se estire quando submetido à força mecânica.

As propriedades dos tecidos são determinadas pela quantidade e orientação do colágeno e GAGs. Nos ligamentos e tendões, por exemplo, a quantidade de SC é baixa, pois o colágeno possui uma única orientação predominante, enquanto que na pele onde o colágeno não tem orientação predominante, a quantidade de SC é maior e o tecido se estira, mas possui elasticidade e resistência a compressão (Mosby's, 2002; Martindale, 2002; MERCK, 2001).

O SC é um proteoglicano de baixo peso molecular presente na matriz extracelular e o SG é um glicosaminoglicano com constituintes básicos da unidade dissacarídicas que compõem os proteoglicanos.

Isolados ou em associação são utilizados no tratamento dos processos degenerativos articulares (Bruyere et al., 2004; Matheson et al., 2003; Noack et al., 1994; Reginster, 2004) com atuação comprovada na reconstituição de componentes da matriz extracelular da cartilagem hialina (Noack et al., 1994; Vieira, 2005; Christgau et al., 2004; Robinson, 1993), sendo este um dos motivos do seu efeito ser amplamente estudado na cartilagem articular (Michelacci, 2003; Anderson et al., 2005; Blitterswijk et al., 2003).

O SC não apresenta resultados para toxicidade, mutagenicidade e carcinogênese (Vebruggen, 1997; Monfortet et al., 2008). O SC não apresenta interação com outros medicamentos, devido não ser metabolizado pelo citocromo P450.

O peso molecular (em torno de 16,9 kDa) e a composição molecular do SC são dependentes da espécie ou tecido de origem e pode ser afetado pelo método de extração. Sabe-se que a biodisponibilidade do SC de baixo peso molecular é maior que a de alto peso molecular (Adebowale et al., 2000; Yamanashi, 1991). Portanto, para fins terapêuticos recomenda-se utilizar o SC de grau farmacotécnico atendendo a especificação estabelecida pela farmacopéia (teor 95%). O grau de sulfatação dos GAGs estabelece o nível de interação elétrica destas moléculas com vários tipos de proteínas, como a antitrombina III (ação anticoagulante). Moléculas com baixo grau de sulfatação (5% do peso em sulfatos), como o sulfato de condroitina-4 e o sulfato de condroitina-6, estimulam a formação de colágeno (*in vitro*), mas não possuem efeito anticoagulante por não interagirem com a antitrombina III (Mercante, 1998).

O tratamento com SC produz alívio sintomático de ação demorada, reduz a inflamação da membrana sinovial em pacientes com artrose de forma rápida, melhora da função motora, alívio da dor e redução do consumo de anti-inflamatório não esteroidal (AINES) ou analgésico (Volpi, 2002). Não apresenta os efeitos colaterais dos analgésicos convencionais e não são frequentes os efeitos adversos deste medicamento. Excepcionalmente, pode ocorrer retenção líquida em pacientes com problemas renais ou cardíacos.

O SC possui vários isômeros, o tipo A (sulfato de condroitina-4) e C (sulfato de condroitina-6) são utilizados na forma de sal de sódio para preparações farmacêuticas. São formadas por unidades

dissacarídicas repetitivas de ácido glucurônico unidos por um N-acetilgalactosamina e apresentam um éster sulfato na posição 4 e 6, que explica a existência de 2 isômeros de SC (Figura 1).

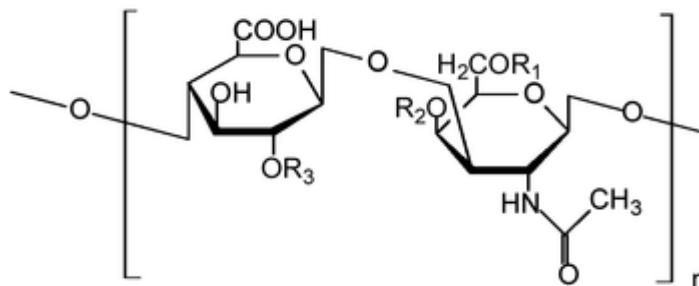


Figura 1. Estrutura química de uma unidade de cadeia de SC. Condroitina-4-sulfato: $R_1 = H$; $R_2 = SO_3H$; $R_3 = H$. Condroitina-6-sulfato: $R_1 = SO_3H$; $R_2, R_3 = H$.

A glucosamina (N-acetil-glucosamina) é encontrada em altas concentrações nas estruturas das articulações, enquanto que o sulfato de glucosamina (SG) é sintetizado artificialmente. O SG é substrato para a biossíntese dos proteoglicanos, para a síntese de várias macromoléculas importantes como: glicoproteínas, glicolípideos e glicosaminoglicano. Os tecidos contendo estas macromoléculas incluem: fluido sinovial nas juntas, tendões, ligamentos, cartilagem, membranas basais e mucosas da traquéia e sistema digestório, várias estruturas no olho, vasos sanguíneos e valvas do coração (Fetrow et al., 1999).

A deficiência de glucosamina pode causar o enfraquecimento dos tecidos citados acima. É um fator químico biológico que protege os fluidos nas articulações e ao redor dos tecidos. Caso sofram danos, a proteção normal é perdida e conseqüentemente leva a problemas no movimento e na flexibilidade (Fetrow et al., 1999). O SG é capaz de inibir as enzimas, collagenase e fosfolipase A_2 , que destroem a cartilagem e ajudar na manutenção do equilíbrio entre os processos de catabolismo e anabolismo da cartilagem, podendo favorecer nos tratamentos resultados positivos em curto prazo de tempo. Tem sua importância na manutenção, reparo e substituição de tecidos desgastados ou danificados, auxilia na restauração de tecidos, das articulações e cartilagens.

O efeito condroprotetor dos GAGs sulfatados é obtido pela inibição da síntese de enzimas destrutivas e prostaglandinas presentes na doença articular degenerativa; assim como a ação condroestimulante ocorre pela melhora da estrutura dos proteoglicanos na cartilagem articular, melhora na produção de proteoglicanos pelos condrócitos e elevação da concentração de ácido hialurônico no fluido sinovial (Brennan et al., 1987, Pipitone, 1991, Beale et al., 1993).

O SC 6-sulfato e o SG 6-sulfato atuam na matriz cartilaginosa e conferem benefícios a homeostase de diversos íons no sangue (Figura 2)(Garant, 2003).

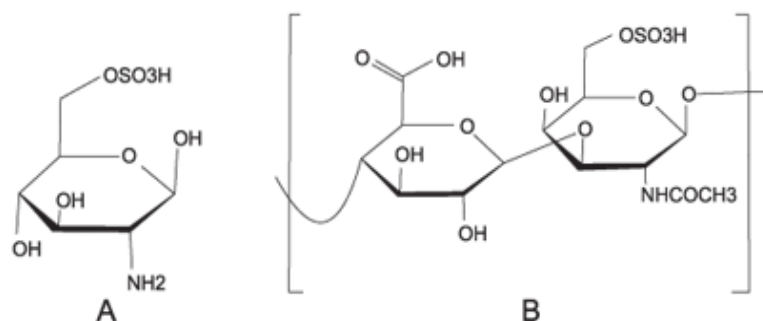


Figura 2. Estrutura química da glucosamina 6-sulfato(A) e da condroitina-6 sulfato (B).

Para fins terapêuticos, os sais de glucosamina são estabilizados pelo cloreto de sódio (NaCl) ou pelo cloreto de potássio (KCl), dissolvem-se no estômago e se convertem em base livre para a absorção no intestino delgado.

Para garantir a qualidade dos produtos manipulados é necessário que as farmácias cumpram as determinações propostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 08 de outubro de 2007 referente às Boas Práticas de Manipulação em Farmácias onde estabelece fixos parâmetros para controlar a qualidade das matérias-primas e das preparações e garantir a eficácia dos medicamentos manipulados, contribuindo para a evolução do segmento (Anvisa, 2005; Brasil, 2007; Brasil, 2006; Brasil, 2003; Brasil, 2000).

Toda matéria-prima recebida antes de ser autorizada para manipulação de fórmulas farmacêuticas deve ser submetida a análises de aspectos físico-químicos, tais como as características organolépticas, solubilidade, pH, ponto de fusão e densidade proposto por compêndio oficial reconhecido pela ANVISA (Farmacopeias Portuguesa, Brasileira e/ou Americana). Esses procedimentos devem ser realizados conforme os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) em relação às Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais validado pela ANVISA, através da RDC 67/07 (Brasil, 2007).

1.1.2. Justificativa do estudo

Neste presente trabalho foi estudado o efeito cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas em ratos da linhagem *Wistar* com lesão incisional cutânea dorsal e tratados diariamente com gel ou creme de camomila a 10% no período de 14 dias. Ainda, realizou-se o estudo das matérias-primas de glucosamina e condroitina sulfato para verificar a reprodutibilidade dos testes físico-químicos entre a farmácia quando correlacionados ao controle de qualidade físico-químico de dois fornecedores com a finalidade de garantir ao final do controle de qualidade uma formulação com garantia de qualidade, grau de pureza e conseqüentemente sem comprometimento da eficácia terapêutica do produto manipulado.

1.1.3. Objetivo

O principal objetivo do *Estudo I* foi avaliar macroscopicamente em ratos, o índice de cicatrização cutânea do extrato fluido da Camomila em formulações semissólidas. No *Estudo II*, o objetivo foi avaliar a reprodutibilidade entre dois fornecedores de glucosamina e condroitina sulfato correlacionados aos testes físico-químicos de uma farmácia magistral e o padrão de vibração espectral por FT Raman.

2 ESTUDOS

2.1 ESTUDO I

EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO FLUIDO DA *CHAMOMILLA RECUTITA* (L.) RAUSCHERT EM FÓRMULAS MAGISTRAIS SEMISSÓLIDAS EM LESÕES CUTÂNEAS DE RATOS

Effect cicatrizant of the fluid extract of Chamomile recutita (L.) Rauschert in magistral semisolid formulations on cutaneous lesions in rats

Efeito cicatrizante da Camomila em formulações semissólidas

Cicatrizant effect of Chamomile in semisolid formulations

Fernanda Blini Marengo Malheiros¹; Angélica Da Cruz Garcia²; Laisa Marques A. Souza³; Carlos Alberto Silva⁴

¹ Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – Uninove – São Paulo - SP

^{2,3} Graduandas do Curso de Farmácia Generalista das Faculdades Adamantinenses Integradas (FAI) – Adamantina - SP

⁴ Professor Adjunto da Universidade Federal do ABC (UFABC) no Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) – Santo André – SP

Endereço para correspondência

Prof. Dr. Carlos A. Silva

Universidade Federal do ABC – UFABC

Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)

Rua Santa Adélia, 166, Bairro Bangu - Santo André - SP 09210-170

(11) 4996-0150/4996-0149 (Secretaria)

carlos.asilva@ufabc.edu.br

Resumo

A *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, popularmente conhecida como camomila. Seu óleo essencial apresenta efeito calmante, antiinflamatório, analgésico e cicatrizante. Neste estudo, avaliou-se macroscopicamente em ratos, o índice de cicatrização cutânea do extrato fluido da Camomila em formulações semissólidas. Ratos machos Wistar (n=5/grupo) foram submetidos à incisão cutânea dorsal e tratados diariamente com gel, creme contendo extrato fluido de camomila, somente gel ou creme (controles). As lesões foram analisadas macroscopicamente, mensuradas e o índice de cicatrização foi determinado e os resultados expressos em média e desvio padrão seguidos do teste ANOVA. Os resultados levantam indícios de a camomila a 10% manipulada com o gel apresentou ação cicatrizante mais efetiva em relação ao creme. Esse estudo abre novas perspectivas para a extensão da aplicação/indicação da camomila em gel como forma eficiente de reparação tecidual, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Descritores: Cicatrização; fitoterápico; camomila.

Abstract

The Chamomile recutita (L.) Rauschert, popularly known as chamomile. Chamomile essential oil presents calmative, anti-inflammatory, analgesic and cicatrizant effects. In this study, it was evaluated macroscopically in rats, the cutaneous cicatrizant index of the fluid extract of Chamomile in semi-solid formulations. *Wistar* male rats (n=5 per group) were submitted to cutaneous incision on the back and daily treated with gel and cream containing fluid extract of chamomile, only gel or cream (controls). Lesions were macroscopically analysed, measured and the cicatrizant index was determined and results expressed as media and standard deviation followed by ANOVA test. Results showed that the cicatrizant action of chamomile gel was higher than cream. This study open new perspectives for the expansion of chamomile gel uses and indication as an efficient way of tissue reconstitution, especially in little and non deep lesions.

Key words: Cicatrizant; phytotherapeutic; chamomile.

Introdução

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade de plantas medicinais do mundo, além de considerável conhecimento tradicional sobre as mesmas, o qual é passado de geração a geração¹. Apenas 8% das 60.000 espécies vegetais catalogadas foram estudadas para pesquisas de seus compostos bioativos e 1.100 espécies foram avaliadas quanto as suas propriedades medicinais². Ainda, a busca por substâncias existentes na natureza tem mostrado alto potencial para o tratamento e amenização de enfermidades, resultando na crescente disponibilidade dos fitoterápicos no mercado comercial. Com o desenvolvimento da tecnologia aliado ao interesse em se confirmar o conhecimento em medicina popular, observa-se maior atenção no estudo científico do potencial terapêutico das plantas medicinais³.

Entre as diversas espécies vegetais utilizadas na terapêutica destaca-se a *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, (*sin.: Matricaria chamomilla* L), popularmente conhecida como camomila ou camomila-alemã⁴. A camomila é uma erva originária da Europa, aclimatada no Brasil pertencente à família *Asteraceae*⁵, sendo que os os capítulos florais secos ao ar e conservados ao abrigo da luz são partes do vegetal, contendo camazuleno e alfa-bisabolol, utilizada para fins terapêuticos, alimentícios e cosméticos⁶.

O óleo essencial da camomila apresenta efeito calmante, antiinflamatório, analgésico, antiespasmódico, cicatrizante e fitocosmético^{7,8}. Sua composição é rica em flavonóides, terpenos e polissacarídeos que conferem-lhe propriedades emoliente, antiinflamtória e antioxidante⁶. A fim de se avaliar a ação cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas, o presente estudo demonstra a análise do efeito cicatrizante do extrato de camomila em gel e creme em ratos da linhagem *Wistar* com lesão incisional cutânea dorsal e tratados diariamente com gel ou creme de camomila a 10% no período de 14 dias.

Material e métodos

Animais

Neste estudo foram utilizados ratos adultos machos da linhagem *Wistar* com aproximadamente 300g (n=25), provenientes do Biotério Central Convencional das Faculdades Adamantinenses Integradas, FAI, Adamantina, SP. Os animais foram mantidos com acesso livre a alimentação e água e mantidos sob fotoperíodo a um ciclo luz-escuro (12 horas cada). O manuseio e os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as orientações do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal) e as normas do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Nove de Julho, São Paulo-SP.

Tratamento

Os animais foram mantidos em caixas específicas para ratos, sob condições ambientais controladas. Duas horas antes do experimento, a ração e água foram retiradas. Os animais foram submetidos à anestesia com Xilasina® e Ketamina® na proporção de 1:1, na dose de 0,1mL para cada 100g de massa corpórea do animal⁹. Em seguida, os ratos foram submetidos à tricotomia na região dorsal com área aproximada de 5 cm, poupando músculos adjacentes. Após a delimitação da área tricotomizada, os animais foram submetidos a única ferida incisional longitudinal com auxílio de tesoura de aproximadamente 1 cm de diâmetro e o segmento circular de pele foi removido.

Em seguida, os animais foram distribuídos em cinco grupos (n=5/grupo): Grupo controle: sem tratamento; Grupo gel base: tratados com gel de carbopol (carbopol 1%; nipagin 0,15%; propilenoglicol 8%; trietanolamina q.s. e água destilada q.s.p.) sem a presença do extrato fluido de camomila; Grupo creme base: tratados com creme Polawax (cera Polawax 8%; vaselina líquida 8%; nipazol 0,05%; nipagin 0,15%, glicerina 6%; e água destilada q.s.p.) sem a presença do extrato fluido de camomila; Grupo gel de camomila a 10%: tratados com gel (gel de carbopol) acrescido de camomila a 10%; e Grupo creme de camomila a 10%: tratados com creme (creme Polawax) de camomila a 10%.

As lesões foram tratadas diariamente com gel base, creme base, gel de camomila ou creme de camomila e analisadas após 1, 3, 7 e 14 dias da lesão dorsal. A quantidade de gel e creme de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert aplicada no dorso de cada animal foi de 1g. As formulações foram friccionadas com o dedo indicador e protegido com luva cirúrgica no local da lesão por 30 vezes para aumentar a absorção.

Análise macroscópica das lesões e o índice de cicatrização

Todos os grupos experimentais foram submetidos a exame macroscópico e avaliação do processo de cicatrização após 3, 7 e 14 dias do procedimento de indução da ferida dorsal cutânea. Na análise macroscópica das lesões foram examinadas a presença de hemorragia, a presença e extensão de crostas (total, parcial ou ausente), a presença de secreção, a reparação tecidual (completa, parcial ou ausente). As observações foram registradas com a captura de imagens utilizando uma câmera fotográfica digital (Modelo Samsung S760). A evolução do processo de cicatrização foi acompanhada em todos os grupos e tempos experimentais a partir da medida do diâmetro da lesão, com o auxílio de um paquímetro (cm). Os valores obtidos foram utilizados para calcular o IC que expressa a porcentagem de reparação tecidual, sendo inversamente proporcional a medida do diâmetro da lesão. Para determinar a velocidade do processo de cicatrização considerou-se a relação entre a medida do diâmetro da lesão (cm) e o tempo (dias) em cada grupo experimental. Após o período de 14 dias de análise, os animais foram sacrificados com dose excessiva de anestésico na proporção de 3:1.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média e desvio padrão. A significância das diferenças entre as médias foi estabelecida pelo teste ANOVA, acompanhada do teste estatístico Bonferroni, considerando-se a probabilidade mínima de $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do Software GraphPad Prism Version 5.0.

Resultados

A análise macroscópica do dorso dos ratos tratados mostrou que a evolução da reparação tecidual do ferimento cutâneo, a ausência de hemorragia e secreção purulenta nos diferentes tratamentos e tempos não foram significativas em relação ao grupo controle durante todo período experimental [Figura1]. Na cicatrização houve exsudação plasmática da lesão cutânea, evoluindo para tecido de maturação e crescimento de pêlos ao redor da incisão de todos os animais [Figura 1].

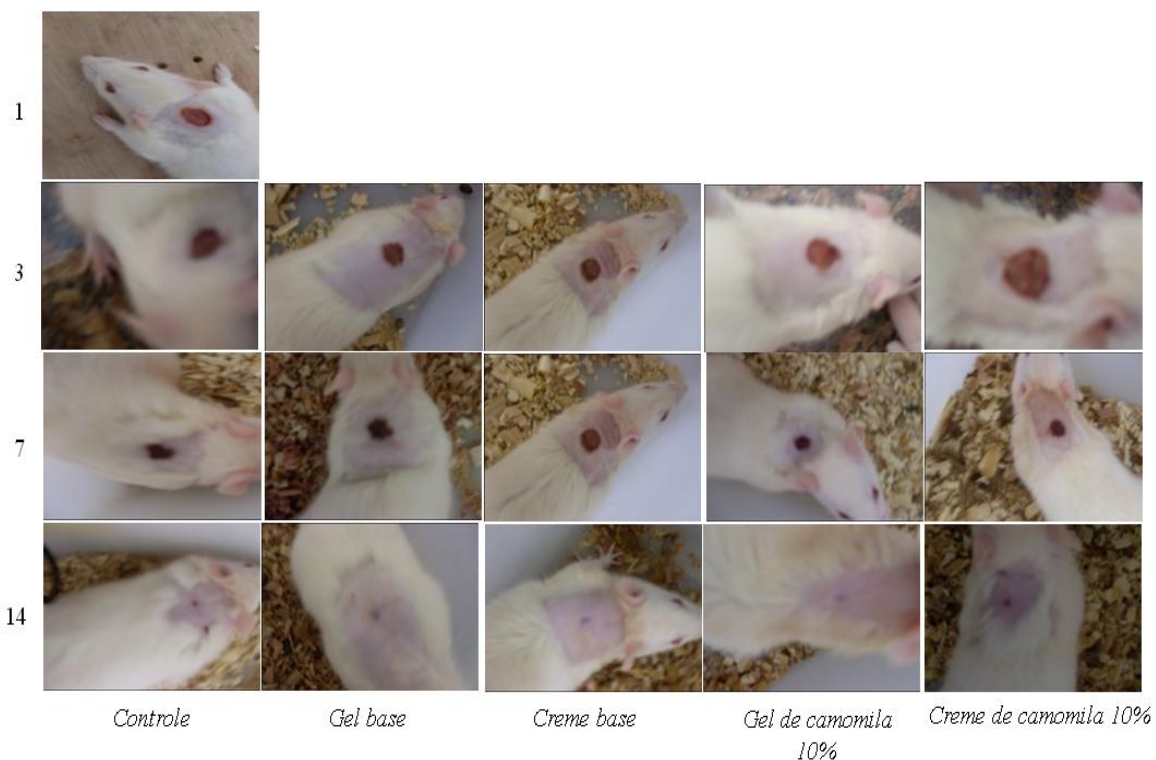


Figura 1 – Análise macroscópica representativa das lesões cutâneas dos animais após 3, 7 e 14 dias de tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% a partir da lesão. Ratos *Wistar* machos (n=5/grupo) foram submetidos à única ferida incisional de 1cm e o segmento circular de pele foi removido. Aumento: 10x.

Na análise do diâmetro da lesão para avaliar o processo de cicatrização no diferentes tratamentos, verificou-se que houve diferença significativa entre os grupos tratados com creme base [$p<0,05$] e creme de camomila a 10% [$p<0,05$] em relação ao controle, assim como, entre o gel e creme de camomila a 10%, após 3 dias de tratamento [$p<0,01$] [Figura 2]. Após 7 dias de tratamento, observou-se apenas diferença significativa entre os grupos tratados com gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% [$p<0,001$] [Figura 2]. Aos 14 dias de tratamento, observou-se que o grupo tratado com gel de camomila a 10% apresentou diferenças significativas em relação aos grupos controle [$p<0,01$] e tratados com creme de camomila a 10% [Figura 2]. Em síntese, esses resultados levantam indícios de que o gel de camomila a 10% proporcionou maior efetividade na reparação tecidual ao longo de 14 dias a partir das lesões induzidas nos ratos.

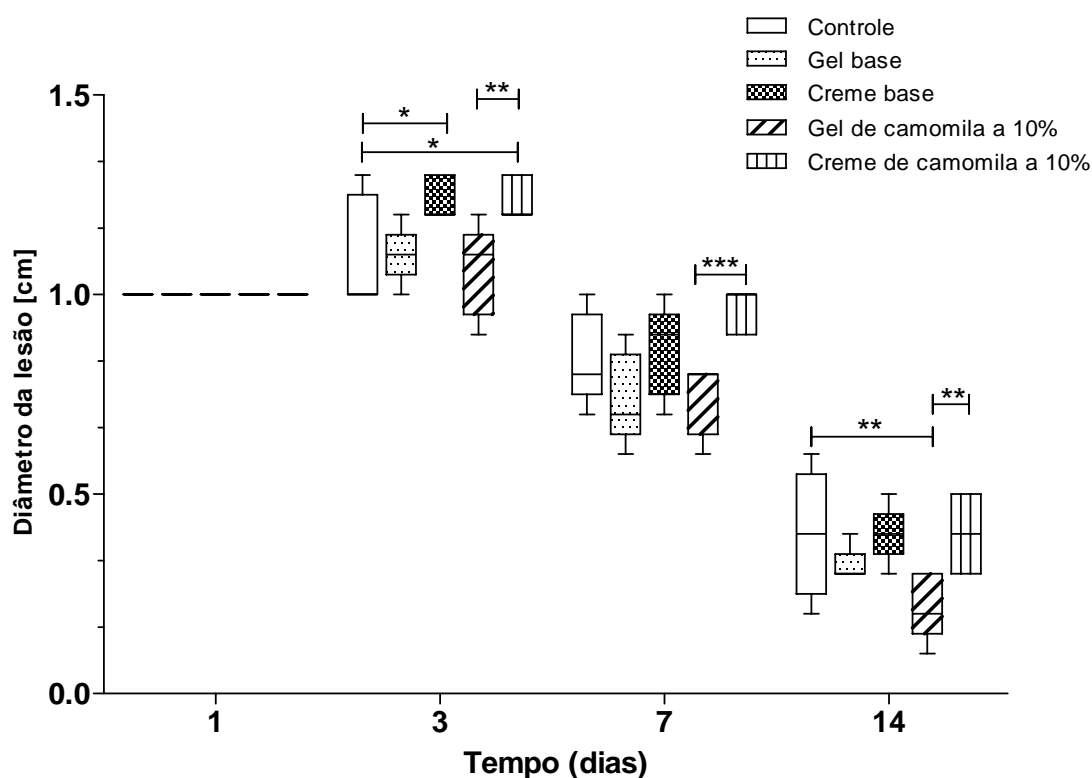


Figura 2 – Diâmetro das lesões cutâneas [cm] dos animais nos dias 1, 3, 7 e 14 dos tratamentos a partir da lesão. Valores expressos em média e desvio padrão. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. (Teste ANOVA seguido de análise de Bonferroni).

Na tabela 1 ilustra a velocidade em função do tempo (dias) das lesões após os tratamentos com objetivo de comparar o efeito cicatrizante das diferentes formulações, utilizando o extrato fluido de camomila a 10% em gel e em creme. Os dados indicam que a velocidade de cicatrização foi maior nos primeiros dias após a aplicação das diferentes formulações. Por outro lado, verificou-se que a velocidade de cicatrização nos animais tratados com o gel de camomila a 10% foi superior em relação ao creme de camomila a 10%.

VELOCIDADE DE CICATRIZAÇÃO

Grupos						
t (d)	Controle (cm/d)	Gel base (cm/d)	Creme base (cm/d)	Gel de camomila 10% (cm/d)	de a Creme de camomila 10% (cm/d)	de a
3	0,367±0,047*	0,413±0,018	0,367±0,024	0,413±0,018*	0,353±0,038*	
7	0,120±0,016	0,123±0,016	0,106±0,016	0,137±0,008*	0,106±0,013*	
14	0,029±0,011	0,029±0,005	0,023±0,003	0,029±0,007*	0,016±0,006*	

Tabela 1 – Velocidade de cicatrização dos animais submetidos à lesão cutânea dorsal nos dias 3, 7 e 14 após tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% ou creme de camomila a 10%. O grupo controle não recebeu tratamento. Valores expressos (cm/d) em média e desvio padrão. * $p < 0,05$.

Discussão

A utilização de matérias-primas de origem natural ganhou popularidade e, entre elas, podem ser citados os extratos vegetais e seus derivados que, incorporados nas formulações, agregam bioatividade e funcionalidade¹⁰. A forma farmacêutica, constituída de adjuvantes farmacotécnicos e componentes farmacologicamente ativos, é a forma final de como o medicamento se apresenta. De acordo com a forma farmacêutica, têm-se a via de administração mais adequada levando em consideração a eficácia e a segurança do componente ativo. Entretanto, a grande desinformação relacionada às plantas, além da má qualidade dos produtos consumidos e da precariedade dos produtos comercializados, vem comprometendo a real eficácia e a segurança dos produtos fitoterápicos no Brasil¹¹.

O preparo de medicamentos fitoterápicos é caracterizado pelo conhecimento de eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade¹². Apesar de neste estudo ter sido avaliado somente o efeito macroscópico do potencial cicatrizante da camomila associada a formulações semissólidas, constatou-se indícios, através das medidas do diâmetro das lesões, que o gel de camomila a 10% foi mais efetivo em relação aos demais tratamentos na reparação tecidual. As lesões dos ratos do grupo gel de camomila apresentaram contração e reparação macroscópicas mais precoces que dos demais grupos, apesar de observar que após o término do tratamento (14 dias), todos os animais dos demais grupos possuem as lesões parcialmente reparadas.

Um aspecto importante a ser apresentado é que o gel de camomila mostrou adiantar o processo de cicatrização da pele previamente lesado. Deve-se levar em conta que o creme base também foi eficaz no processo de cicatrização das lesões no início do tratamento, pois suas características umectantes e hidratantes auxiliam a cicatrização e justificariam as observações aqui relatadas. Por outro lado, a avaliação do uso do creme com extrato fluido de *Chamomilla recutita*, em lesões cutâneas abertas de ratos foi semelhante ao controle no aspecto macroscópico. Além disso, ressaltou-se que em nenhuma das formulações provocaram irritação cutânea quando aplicadas na pele intacta.

O extrato fluido de camomila foi o escolhido a partir dos relatos populares e científicos de seu potencial cicatrizante. Ainda, a facilidade de uso, ou seja, 1g da droga vegetal ser correspondente a 1mL do extrato fluido justificam esse estudo. Segundo Martindale¹³, o extrato de camomila é utilizado em estágios iniciais da inflamação. É possível que o uso deste extrato na concentração de

10% pode ter sido imprescindível na antecipação do processo de cicatrização. Ainda é provável que outras concentrações a camomila possa ser mais efetiva ou que apresente outros efeitos farmacológicos. Outras indicações do óleo essencial da camomila são calmante, antiinflamatório, analgésico, antiespasmódico, carminativo, cicatrizante e emenagogo; é utilizado em cólicas intestinais, além da fitocosmética.

Possíveis alterações nas matérias-primas, como procedimentos de extração e isolamento, composição química, transporte, condições de armazenamento e temperatura podem influenciar suas eficácias terapêuticas. O grande número de composições químicas dos extratos fitoterápicos também podem causar instabilidade às formulações. A segurança e a eficácia dos fitoterápicos devem ser definidas para cada produto, pois dependem de diversos fatores, como a metodologia de obtenção dos extratos, a formulação e a forma farmacêutica do produto final, testes toxicológicos e clínicos, entre outros¹⁴. Os parâmetros de qualidade para fins farmacêuticos e o registro de medicamentos e fitoterápicos são, em princípio, estabelecidos nas Farmacopéias e Códigos Oficiais e são regulamentados atualmente, no Brasil, pela RDC nº 48, de 16 de março de 2004 - ANVISA/MS¹². Visto isto, há necessidade de padronizar as espécies de plantas medicinais, muitas vezes com nomes semelhantes e que não pertencem a mesma espécie, isto é, composições químicas e efeito farmacológico diferentes. A observância das dosagens prescritas e o cuidado na identificação precisa do material utilizado podem evitar acidentes. A qualidade do material vegetal e o seu processo de produção são requisitos que determinam a composição do extrato¹⁵. Há necessidade de estudos prévios relativos a aspectos botânicos, agrônômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos, de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas para a produção de fitoterápicos¹⁶. A padronização das condições e a verificação *in vivo* de sua eficiência farmacológica torna-se essencial para a reprodutibilidade de seus efeitos. Novas utilizações de tecnologias já utilizadas em outras áreas de conhecimento como espectrometria de massas, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e Fourier Transform Raman (FT-Raman) podem auxiliar nessas avaliações.

Sendo assim, um possível experimento no qual os animais fossem submetidos a duas incisões cutâneas dorsais poderiam minimizar as variações experimentais e otimizar a verificação do efeito cicatrizante da camomila. Além disso, a análise histopatológica dos tecidos em diferentes tempos poderia auxiliar a evidência do efeito cicatrizante antecipado observado macroscopicamente após o tratamento com gel de camomila, já que permite visualização dos elementos celulares que antecedem a cicatrização, entre elas o recrutamento de células inflamatórias.

O processo inflamatório é caracterizado pela presença de exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, neutrófilos e monócitos seguida da presença de macrófagos¹⁷, sendo a fase subsequente à remodelação. A reparação tecidual apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente¹⁷. Após a retirada do fragmento de pele ocorre a formação de solução de continuidade que é preenchida inicialmente por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida^{17,18}.

Um fato que nos chamou a atenção, foi que nos primeiros dias da indução da lesão e posteriores tratamentos observou na maioria dos animais de todos os grupos experimentais aumento dos diâmetros das lesões comparadas a medida inicial de 1 cm. Essa alteração das medidas das lesões pode ser justificada pelo fato de que as feridas abertas são submetidas a processo de retração na tentativa de reparar a lesão. Sabe-se que as seqüências de eventos biológicos, dinâmicos e complexos que acontecem após a lesão visam promover o reparo¹⁹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento é tratada através da medicina popular e desse total, 85% usam algum tipo de erva na busca do alívio de doenças; ainda, desse total, somente 30% por indicação médica. Convém ressaltar, contudo, que as plantas medicinais exercem efeito farmacológico relevantes e de interesse econômico, e como tal não estão isentas de efeitos adversos, requerem cuidados e orientações específicas.

A fitoterapia foi colocada em destaque em relação à alopatia por ser um método barato e não-agressivo, mas pode causar efeitos colaterais quando usados de maneira incorreta, ou seja, dose excessiva ou porção da planta utilizada no preparo incorreto. Sendo assim, os fitoterápicos contribuem com as opções terapêuticas com amplo espectro de ação e possível custo mais acessível. O conhecimento dos aspectos de atividade biológica do vegetal é requisito essencial para a transformação da planta medicinal no produto fitoterápico.

A legislação em vigor, Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004, visa regulamentar e oficializar o desenvolvimento e o uso de fitoterápicos, de modo a contrapor a expressão "...o que é natural não possui efeitos colaterais..." Diversos autores têm demonstrado que as plantas medicinais possuem efeitos indesejáveis e muitas vezes tóxicos^{20,21}. A ausência de informação não necessariamente significa ausência de toxicidade ou contra-indicação, mas pode estar associada à falta de estudos a esse respeito. Sendo assim, esse estudo destaca a importância dos conhecimentos

das bases farmacotécnicas no sentido de facilitar aplicação do produto final e garantir sua eficácia terapêutica, ressaltada pelos resultados das formas farmacêuticas semissólidas básicas e incorporadas com extratos fitoterápicos, como o de camomila.

Conclusão

A análise dos resultados macroscópicos permitiu constatar que o grupo de animais tratados com gel de camomila a 10% foi mais efetivo no processo de cicatrização da lesão quando comparado aos demais grupos experimentais e controle. O protocolo para a obtenção das formulações utilizadas nesse estudo é de fácil aplicabilidade, pois não necessita de aparatos tecnológicos ou auxílio instrumental para ser desenvolvido. Em síntese, esse estudo abre novas possibilidades para a extensão desses estudos e aplicação/indicação da camomila a 10% em gel como forma eficiente de reparação tecidual, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Referências

1. Leão RBA, Ferreira MRC, Jardim MAG. Levantamento de plantas de uso terapêutico no município de Santa Bárbara do Pará, Estado do Pará, Brasil. *Rev. Brasileira de Farmácia*.2007;88(1):21-25.
2. Guerra PM, Nodari OR. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In Simões MO et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª.Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora Da UFRGS/Editora Da UFSC. 2003:15.
3. Arnous HA, Santos AS, Beinmer EPC. Plantas medicinais de uso caseiro – conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. *Rev. Espaço para a Saúde*.2005;6(2):1-6.
4. Corrêa Júnior C, Empinotti AL, Scheffer MC, Graça LR. Estudo da cadeia produtiva de plantas medicinais, condimentares e aromáticas. Curitiba: Emater PR. 2003:26.
5. Matos FJ. *Farmácias-vivas: sistema de utilização de plantas medicinais para pequenas comunidades*. 3ª Ed. Fortaleza: EUFC Edições. 1998:219.
6. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas*. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora. 2002:512.
7. Nasreen U, Khan MA. Palynological studies of *Matricaria chamomilla* L. (Babuna) and its related Genera. *Hamdard Medicus*. 1998;41(4):94-97.
8. Foti C, Nettis E, Panebianco R, Cassano N, Diaferio A, Pia, DP. Contact urticaria from *Matricaria chamomilla*. *Contact Dermatitis*. San Francisco. 2000;42(6):360-361.
9. Alberti L R, Vasconcelos LS, Petroianu A. Resistência cicatricial cutânea sob efeito de hidrocortisona local ou sistêmica, em distintos períodos pós operatórios. *Einstein*. 2008;6(3):269-73.
10. Priest D. Novo ingrediente ativo para a pele. *Cosmet Toilet*. 2006;18(1):62-5.
11. Brandão MGL, Alves RMS, Moreira RA, Oliveira, PV, Manuela T, Moreira-Campos LM. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. *Rev. Brasileira de Plantas Medicinais de Botucatu*.2002;5(1):56-59.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº. 48, de 16 de março de 2004. *Diário Oficial da União*. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2004.
13. Martindale. *The complete drug reference*. 32 Ed. London: Pharmaceutical Press, 1999:1561.
14. Farias MR. Avaliação da Qualidade de Matérias-primas Vegetais. In Simões C M O, Guerra M P *et al*. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª Ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC. 2004:263-288.
15. Schulz V, Hänsel R, Tyler V. *Fitoterapia racional: Um guia para as ciências da saúde*. Barueri: Editora Manole. 2002:386.
16. Miguel MD, Miguel OG. *Desenvolvimento de Fitoterápicos*. São Paulo: Editora Robe. 1999.

17. Bevilacqua RG, Modolin MLA, Almeida CG, Chapchap P. Cicatrização. In: Goldenberg S, Bevilacqua RG. Bases da Cirurgia. São Paulo: EPM/Springer. 1981:99-116.
18. Marchini FB. Estudo Morfológico e morfonético da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de rosa mosqueta. [Dissertação – Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. 1994.
19. Sanchez-Neto R. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papáína a 2%. Acta Cir Bras. 1993;8:18-23.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Proposta de protocolo mínimo para estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos. Brasília. 18 de maio de 1996.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. 25 de fevereiro de 2000.

2.2 ESTUDO II

IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DAS MATÉRIAS-PRIMAS NAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS NA EFETIVIDADE TERAPÊUTICA

Title: THE IMPORTANCE OF PHYSICAL AND CHEMICAL PARAMETERS OF RAW IN THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

Título condensado: Análise físico-química da associação de glucosamina e condroitina sulfato.

Fernanda Blini Marengo Malheiros¹; Simone Dal Corso² e Carlos Alberto da Silva^{3*}.

1. Farmacêutica e aluna do programa de mestrado em Ciências da Reabilitação. Universidade Nove de Julho; São Paulo, SP;
2. Professora doutora, Laboratório de Fisiologia do Exercício, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil;
3. Professor doutor, Centro de Ciências naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC (CCNH/UFABC), Santo André, SP, Brasil; professor colaborador do programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Uninove, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

*Universidade Federal do ABC – UFABC;

Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH);

Rua Santa Adélia, 166, Bairro Bangu – Santo André – SP 09210-170

(11) 4996-0150/4996-0149 (Secretaria)

RESUMO

Introdução: A farmácia magistral representa importante fonte econômica no mercado de medicamentos no país, constituindo 8% do faturamento de todo setor farmacêutico. **Objetivo:** Avaliar a reprodutibilidade entre dois fornecedores de condroitina sulfato e glucosamina sulfato correlacionados aos testes físico-químicos de uma farmácia magistral. **Material e métodos:** Os aspectos físico-químicos das amostras de condroitina (n=50) e glucosamina sulfato (n=50) de dois fornecedores diferentes foram analisadas pela determinação das características organolépticas; pH; solubilidade e densidade na farmácia magistral. A aderência dos dados à curva de normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis tiveram distribuição paramétrica e foram expressas em média e desvio-padrão. Para determinar a concordância das variáveis entre a farmácia e fornecedores 1 e 2, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e Bland-Altman, com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Os resultados das análises de CCI, evidenciaram baixa reprodutibilidade e excelente concordância para o teste de pH e densidade da glucosamina e condroitina sulfato; os valores de concordância, Bland Altman, para os fornecedores no pH e para o Fornecedor 1 na densidade, permaneceram ao longo e próximo das médias das diferenças para a condroitina. Para a glucosamina sulfato, os valores de concordância ora subestimavam ora superestimavam os valores da farmácia. **Conclusão:** As amostras analisadas apresentaram características físico-químicas adequadas para a formulação de acordo com as especificações estabelecidas pela farmacopeia como requisito mínimo exigido pela ANVISA. Entretanto, estratégias experimentais mais precisas estão sendo realizadas, como a espectroscopia vibracional de cada amostra, para avaliar a composição das desses compostos e correlacionar com os parâmetros já avaliados de acordo com os requisitos da ANVISA.

Descritores: Condroitina, glucosamina, qualidade.

ABSTRACT

Introduction: The magistral pharmacy represents an important economic source in the drug market in the country, constituting 8% of all sales of pharmaceuticals. **Objective:** To evaluate the physicochemical properties of raw materials chondroitin and glucosamine sulfate, two suppliers for vibrational spectroscopy. **Methods:** Samples of chondroitin (n=50) and glucosamine sulfate (n=50) were evaluated for physic-chemical analysis for determination of organoleptic properties, pH, solubility and density. The adherence of the data to the curve of normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. All variables had a parametric distribution and form expressed as mean and standard deviation. To determine the correlation of variables between the pharmacy and suppliers 1 and 2, we used the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman analysis, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** The results of ICC's analysis showed low reproducibility and excellent agreement for testing pH and density of glucosamine and chondroitin sulfate, the values agreement, Bland Altman, for the suppliers in the pH and the vendor at a density remained along and near the mean differences for chondroitin. To glucosamine sulfate, the agreement values sometimes underestimated either overestimated values of the pharmacy. **Conclusion:** The analyzed samples showed physical and chemical characteristics adequate to the formulation according to the specifications of pharmacopoeia as a minimum required by ANVISA. However, more precise experimental strategies are being undertaken, such as vibrational spectroscopy of each sample to assess the composition of these compounds and to correlate with the parameters already evaluated in according with required by ANVISA.

Key words: Chondroitin, glucosamine, quality.

1. Introdução

A farmácia magistral representa importante fonte econômica no mercado de medicamentos no país, constituindo 8% do faturamento de todo setor farmacêutico (Brandão, 2002). Com o crescimento deste setor, particularmente no ramo das farmácias de manipulação, há necessidade de oferecer produtos com melhor qualidade (Vieira, 2003). Esta conscientização alavanca o crescimento em competitividade, reduzindo custos, melhorando a qualidade e atendendo as expectativas do consumidor cada vez mais exigente.

Os determinantes sócio-econômicos desse crescimento ainda precisam ser esclarecidos. Entretanto, o fator que certamente contribuiu para a expansão é o fato desse setor oferecer medicamentos a preços inferiores aos do produto industrializado (Anfarmag, 1997). Apesar das vantagens que o medicamento manipulado apresenta frente ao industrializado, desde a facilidade posológica até a econômica, um dos obstáculos que dificultam o crescimento do setor é a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de controle de qualidade rígido das matérias-primas e produtos acabados, ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade (Ferreira, 2000).

Para garantir a qualidade dos produtos manipulados é necessário que as farmácias cumpram as determinações propostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 08 de outubro de 2007 que revogou as Resoluções RDC nº 214, RDC nº 354 e RDC nº 33 referentes às Boas Práticas de Manipulação em Farmácias onde estabeleceu fixos parâmetros para controlar a qualidade das matérias-primas e das preparações e garantir a eficácia dos medicamentos manipulados, contribuindo para a evolução do segmento (Anvisa, 2005; Brasil, 2007; Brasil, 2006; Brasil, 2003; Brasil, 2000).

Para obtenção de medicamentos com qualidade, todo processo envolvido na produção deve ser monitorado, incluindo: controle do meio ambiente, controle da fabricação e controle final do

produto acabado (Korolkovas, 1999; Leal, et al., 2007). A contaminação cruzada representa um dos pontos críticos para a manutenção da qualidade dos medicamentos. Os fatores predisponentes da ocorrência correspondem a utilização de equipamentos e vidrarias mal lavadas, presença de pó suspenso no ar, além das condições relacionadas ao próprio manipulador. O conhecimento, disciplina, cumprimento de procedimentos e atenção para a limpeza e higienização são métodos a serem observados para que a contaminação cruzada tenha menor incidência (Leal, et al., 2007; Conselho Regional de MG, 2011).

Toda matéria-prima recebida antes de ser autorizada para manipulação de fórmulas farmacêuticas deve ser submetida a análises de aspectos físico-químicos, tais como as características organolépticas, solubilidade, pH, ponto de fusão e densidade proposto por compêndio oficial reconhecido pela ANVISA (Farmacopeias Portuguesa, Brasileira e/ou Americana). Esses procedimentos devem ser realizados conforme os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) em relação às Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais validado pela ANVISA, através da RDC 67/07 (Brasil, 2007).

A glucosamina sulfato e a condroitina sulfato são substâncias que vêm sendo utilizadas, isoladamente ou em associação, no tratamento da osteoartrite. A dose diária preconizada para a glucosamina é de 1500 mg e para a condroitina 1200mg (Coimbra et al., 2002). A Glucosamina está envolvida na formação da cartilagem atuando como precursora de unidades de dissacarídeos dos glicosaminoglicanos. A condroitina é um glicosaminoglicano constituinte de proteoglicanos que são importantes componentes da cartilagem articular (Hardingham et al., 1998, Felice et al., 2002). Logo, o presente estudo teve como objetivo avaliar a reprodutibilidade entre dois fornecedores na escala de produção da glucosamina e condroitina sulfato, correlacionando os parâmetros físico-químicos dos fornecedores com os obtidos na farmácia magistral.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Coleta das amostras

As amostras analisadas de condroitina sulfato (n=50) e glucosamina sulfato (n=50) com fórmulas moleculares respectivamente, $C_{14}H_{19}NO_{14}S$ e $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4 \cdot 2KCl$, adquiridas para a formulação de medicamentos pela Farmácia de Manipulação, localizada no interior de São Paulo, foram obtidas sob a forma farmacêutica sólida de dois fornecedores diferentes identificados como 1 e 2 devidamente licenciadas junto à autoridade sanitária competente comprovando a regularidade no período de 2004 a 2009 (Anexo B).

As amostras foram submetidas à avaliação da qualidade físico-química que compreenderam a determinação das características organolépticas (descrição de cor, odor e sabor); pH ; solubilidade e densidade. Para realização das análises, foram utilizados métodos farmacopeicos como a Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia, 1977) e Compêndio Oficial (Compêndio, 1999) reconhecido pela ANVISA e comparadas com o laudo do fabricante/fornecedor.

2.2 Análise das características organolépticas

Os aspectos relacionados à cor, odor, sabor e textura da amostra foram analisadas em 0,1 g de condroitina e glucosamina sulfato espalhadas uniformemente sobre o papel branco não poroso e comparados visualmente com o padrão confrontando a observação com as especificações do fornecedor e bibliografia adotada (Conrado et al., 2008).

2.3. Análise da solubilidade

Com o auxílio de uma espátula de metal, 0,1 g da amostra de condroitina e glucosamina sulfato foram pesadas em uma balança analítica (Gehaka[®], modelo BG-1000) e transferiu para um tubo de ensaio previamente identificado com os nomes das amostras e dos solventes utilizados (água destilada e álcool etílico). A amostra de glucosamina sulfato foi considerada facilmente solúvel quando a 0,1 g da amostra foi adicionado 1 mL de água e ocorreu a dissolução total. Como referência de material solúvel, 0,1 g da amostra de condroitina sulfato foi adicionado a 3 mL de água; e para o material praticamente insolúvel, a 0,01 g da amostra de glucosamina sulfato foi acrescentado 90 mL do solvente álcool para a dissolução total (Conrado et al., 2008).

2.4. Determinação do pH

Para a determinação do pH foi empregado o pHmetro (Marconi[®], modelo PA 200), sendo utilizado solução aquosa de condroitina sulfato à 1% (p/p) e glucosamina sulfato à 5% (p/p). A temperatura do laboratório de controle de qualidade estava por volta de 25°C. Os valores de referência para o pH, segundo Martindale, compreendem entre 3,5 – 5,0 e 5,0 – 7,5, respectivamente para o sulfato de glucosamina e de condroitina (Martindale, 1999).

2.5. Análise da densidade aparente

De acordo com a ANVISA, a densidade aparente é a relação direta entre a massa da amostra e seu volume específico, medido em proveta graduada. Para a glucosamina sulfato e condroitina sulfato, foram pesados 5g da amostra e transferida para proveta graduada, tampando-a em seguida. Com movimentos padronizados e altura fixa, o pó foi acomodado para a eliminação do ar sobre uma superfície lisa até obter um volume constante. Anotou-se o volume final (Anvisa, 2008).

Segundo Martindale, os valores de referência para a densidade estão entre 0,9332g/mL e 0,70g/mL, respectivamente para a glucosamina e condroitina sulfato (Martindale, 1999).

2.6. Análise estatística

A aderência dos dados à curva de normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis tiveram distribuição paramétrica e foram expressas em média e desvio-padrão. Para comparação entre os grupos (Farmácia, Fornecedor 1 e Fornecedor 2) foi utilizada ANOVA de uma via e o teste de contraste de Tukey. Para determinar a concordância das variáveis estudadas entre a farmácia e fornecedores 1 e 2, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), sendo considerado excelente concordância valores entre 0.80 a 1.0, moderada concordância valores entre 0.60 a 0.79 e baixa concordância valores menores do que 0,60. Adicionalmente, a análise de Bland Altman foi realizada. Um $p < 0.05$ foi considerado significativo. Para as análises estatísticas, utilizou-se o software SPSS for Windows (versão 13.0).

3 Resultados

Os laudos técnicos e análise dos parâmetros físico-químicos das matérias-primas de condroitina (n=50) e glucosamina sulfato (n=50) procedentes dos fornecedores 1 e 2 adquiridas no período de 2004 a 2009 foram analisados. As análises das características organolépticas e solubilidade da glucosamina sulfato não apresentaram qualquer tipo de elemento estranho ou alteração (Tabela 1A). A constituição do sulfato de condroitina nos testes das características organolépticas e solubilidade foi semelhante (Tabela 1B).

Os dados referentes ao pH e densidade da glucosamina e condroitina da Farmácia e Fornecedores 1 e 2 estão dispostos na Tabela 2. Houve diferença significativa entre os valores de pH

e densidade da glucosamina detectados pelo Fornecedor 1, em relação aos da Farmácia e Fornecedor 2, não havendo diferença entre a Farmácia e Fornecedor 2.

A média das diferenças e os limites de concordância, obtidos pela análise de Bland Altman, ao comparar os dados obtidos pela Farmácia e Fornecedores 1 e 2 estão demonstrados na Tabela 3. Para a amostra de glucosamina sulfato, o Fornecedor superestimou (Figura 2A) e subestimou (Figura 2B) o valor de pH da farmácia. No teste de densidade, parece ter ocorrido um erro sistemático, no qual em altas densidades, o Fornecedor 1 superestimou os valores da farmácia; assim como, em baixas densidades o Fornecedor 2 subestimou os valores em relação à farmácia (Figura 2C e D).

Na análise físico-química de pH, a amostra avaliada de sulfato de condroitina apresentou os valores de concordância próximo e ao longo das médias das diferenças para os Fornecedores 1 e 2 (Figuras 3A e B). Adicionalmente, semelhante ocorreu para o teste de densidade, onde os valores ficaram no intervalo de confiança de 95% para o Fornecedor 1 (Figura 3C). Enquanto que, o Fornecedor 2 subestimou a farmácia no limite de concordância para a análise da densidade da condroitina sulfato (Figura 3D).

Os valores do CCI para o pH da glucosamina sulfato com o Fornecedor 1 e 2 foram respectivamente (0,480 e 0,845), enquanto que para a condroitina sulfato, o CCI foi de 0,525 para o Fornecedor 1 e de -0,474 para o Fornecedor 2. Todavia, a densidade da glucosamina sulfato do Fornecedor 1 apresentou o valor de CCI de -0,064 e para o Fornecedor 2, 0,134. Já a condroitina sulfato, o valor expresso de CCI foi de 0,998 para ambos os fornecedores. As características organolépticas e solubilidade da glucosamina e condroitina sulfato de ambos fornecedores foram observadas e atenderam os requisitos exigidos pela ANVISA, como ilustra a tabela 1A e B.

4 Discussão

O presente estudo levanta indícios que os parâmetros físico-químicos exigidos pela ANVISA pode não ser suficientes para avaliar a reprodutibilidade das matérias-primas, abrindo perspectivas para complementar as análises por espectroscopia vibracional (FTIR), técnica mais precisa e de fácil manuseio, para caracterizar o perfil espectral das matérias-primas e complementar os parâmetros físico-químicos do controle de qualidade. Vale ressaltar que a margem entre valores mínimos e máximos dos testes físico-químicos exigidos pela ANVISA é muito grande e isso poderia comprometer a eficácia terapêutica do produto manipulado pelas possíveis alterações quanto à concentração do princípio ativo nessas formulações.

O controle de qualidade se faz necessário para que as demais etapas produtivas sejam controladas e padronizadas, pois ele abrange desde a aquisição da matéria-prima até o acompanhamento terapêutico. Segundo a ANVISA, através da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Controle de Produtos, vem constatando a inexistência no país de uma literatura técnica que sistematize os ensaios, processos e materiais utilizados por Laboratórios de Controle da Qualidade e de produção, no sentido de uniformizar as metodologias empregadas, nas análises de controle de medicamentos. Em ocorrência disto, é imprescindível a qualificação dos fornecedores para garantir que o produto final atinja os parâmetros de qualidade especificados no laudo do fabricante para que seja mantida a reprodutibilidade lote a lote do produto obtido.

As amostras analisadas desempenham importante papel no reparo e na manutenção da cartilagem articular, foram comparadas e não apresentam diferenças significativas nos testes de solubilidade e características organolépticas entre os lotes analisados em relação à farmácia e fornecedores. Por outro lado, o pH da glucosamina para o Fornecedor 1 foi de baixa reprodutibilidade, e para o Fornecedor 2 foi de excelente concordância; enquanto que para a condroitina sulfato, os valores de CCI foram de baixa reprodutibilidade para ambos.

A não uniformidade da composição química e as contaminações como poeira, entre outros são problemas freqüentes relacionados à qualidade dos insumos farmacêuticos. Assim, torna-se

imprescindível que todo insumo adquirido pela farmácia seja analisado por profissionais capacitados, atestando a autenticidade e a qualidade da matéria-prima.

A densidade da condroitina foi de excelente concordância e da glucosamina foi de baixa reprodutibilidade para os dois fornecedores. Os valores de concordância para os diferentes fornecedores no pH e para o Fornecedor 1 na densidade, permaneceram ao longo e próximo das médias das diferenças para a condroitina, sendo estes valores importantes para a concordância na análise de Bland-Altman.

Para a amostra de sulfato de glucosamina, os valores de concordância ora subestimavam ora superestimavam os valores da farmácia, contudo, entende-se que mais testes seriam necessários para aprovar ou reprovar a matéria-prima, pois não houve concordância satisfatória com os métodos utilizados, tendo em vista a amplitude entre os limites de concordância. Como limitações do estudo esses dados poderiam ser justificados em função da variação na temperatura ambiente (20-25°C) entre os fornecedores e a farmácia durante a realização dos ensaios. Convém mencionar que os valores apresentados nos testes se encontraram no intervalo exigido para cada matéria-prima segundo Martindale (1999) atendendo às Boas Práticas de Fabricação da RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007 (Brasil, 2007). É considerado grande avanço a implantação da RDC nº 67, contudo, observa-se uma carência generalizada de informações mesmo que já existam e estejam disponibilizadas aos profissionais (Malta et al., 2001). Além disso, as estratégias adotadas para a avaliação da qualidade do medicamento deveriam ser mais precisas.

Segundo a Associação dos Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag), a evolução de tecnologias permitiu à farmácia magistral desenvolver métodos que visem minimizar problemas, a partir do controle de qualidade de matéria-prima, do controle de processos e qualidade em relação aos produtos acabados. As fórmulas magistrais, em geral, apresentam a mesma concentração do medicamento industrializado, mas também são prescritas em outras concentrações e podem vir associadas a outros fármacos, como diacereína, paracetamol, antiinflamatórios não esteroidais, codeína entre outros. Portanto, o laboratório de controle de qualidade é a ferramenta indispensável

para o crescimento e a consolidação do setor magistral, que é perfeitamente possível à implantação de controle de qualidade nas farmácias magistrais, já que sua atribuição exige operações farmacotécnicas que não admitem falhas. Sendo assim, seria imprescindível adotar outras estratégias para garantir a qualidade das matérias primas, como a análise das amostras por espectroscopia vibracional. Assim, possivelmente avaliaria se as estratégias e parâmetros exigidos pela ANVISA são suficientes para garantir a qualidade das matérias-primas adquiridas nas farmácias magistrais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes técnicos. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. Revista Saúde Pública. 2005;39: 40691-4.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de produtos Cosméticos. Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. Editora ANVISA, Brasília, 2008; 34-5.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS (ANFARMAG). Manual de recomendação para aviamento de formulações magistrais (Boas Práticas de Manipulação). 1ª ed. São Paulo, 1997; 21.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res 1999; 8(2): 135-60.

Brandão A. Farmácia Magistral: tanta Credibilidade, tanto crescimento. Qual o segredo? Pharmacia Brasileira. Brasília, 2002; 32:5-9.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Leis, decretos. Resolução nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácia e seus anexos. Diário Oficial (da República Federativa do Brasil). Brasília, abril 2000. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 354 de 18 de dezembro de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.

Coimbra IB, et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). Revista Brasileira Reumatol. 2002; 42(6):371-4.

COMPÊNDIO MÉDICO - Dicionário Brasileiro de Medicamentos. 34ª ed. SP: Organização Andrei Editora Ltda, 1999.

Conselho Regional de Minas Gerais. Preconceito reduz aceitação de remédio manipulado. Disponível em <http://www.crfmg.org.br> acessado em 10/01/2011.

Conrado MFL, Cordeiro PCC, Cordeiro PPM. Gestão Farmacotécnica Magistral. 2ª ed. Balneário Camboriu: Editora Basse, 2008; 1:109-19.

Farmacopeia Brasileira. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1977. Parte I.

Felice JC, et al. Elementos básicos de diagnóstico da osteoartrite. Temas de reumatologia clínica. 2002; 3: 68-81.

Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral - Boas Práticas de Manipulação, Farmacotécnica, Aspectos Biofarmacêuticos, Controle de Qualidade. Ed. revisada. Juiz de Fora, 2000.

Hardingham TE, et al. Cartilage proteoglycans: assembly with hyaluronate and link protein as studied by electron microscopy. Biochem J. 1998; 253: 175-85.

Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Ed. 1999/2000. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

Leal LB, Silva MCT, De Santana DP. Preços x Qualidade e Segurança de Medicamentos em Farmácias Magistrais. Infarma; 2007;19:28-31.

Malta Jr A, et al. A Farmácia de Manipulação e a Volta do Uso de Plantas Medicinais. Infarma, Brasília, 2001; 13(11): 76-81.

Martindale. The Complete Drug Reference. 32th edition. London: Pharmaceutical Press, 1999.

Vieira Filho G. Gestão da qualidade total: uma abordagem prática. Campinas: Alínea; 2003.

Legendas das figuras e tabelas

Figura 1. Participação da condroitina na constituição de subunidades de proteoglicanos e o agregado de proteoglicanos presente na cartilagem articular.

Figura 2. Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de glucosamina sulfato entre a Farmácia e os Fornecedores. (A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; (B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; (C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; e (D) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2. A linha em negrito é referente à média das diferenças e as tracejadas indicam o intervalo de confiança de 95%.

Figura 3. Análise dos parâmetros físico-químicos por Bland-Altman das amostras de condroitina sulfato entre Farmácia e os Fornecedores. (A) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; (B) pH da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2; (C) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 1; e (D) teste de densidade da amostra entre Farmácia e Fornecedor 2. A linha em negrito é referente à média das diferenças e as tracejadas indicam o intervalo de confiança de 95%.

Tabela 1. Características organolépticas e solubilidade da glucosamina sulfato (A) e condroitina sulfato (B).

Tabela 2. Teste de pH e densidade das amostras de glucosamina e condroitina sulfato entre Farmácia e Fornecedores 1 e 2. Os dados foram apresentados por média e desvio padrão.

Tabela 3. Análise de Bland-Altman para os Fornecedores 1 e 2 vs Farmácia nos testes de pH e densidade para as amostras de condroitina e glucosamina sulfato.

Figura 1.

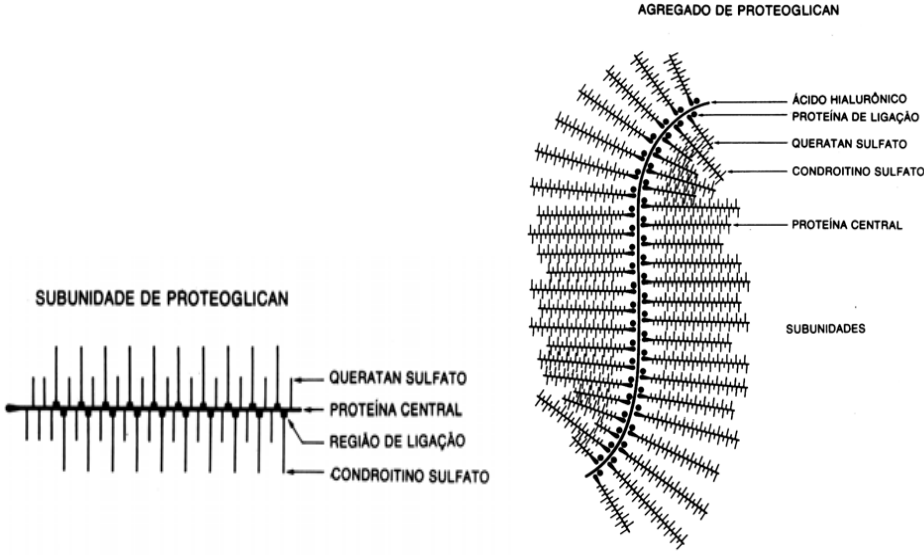


Figura 2

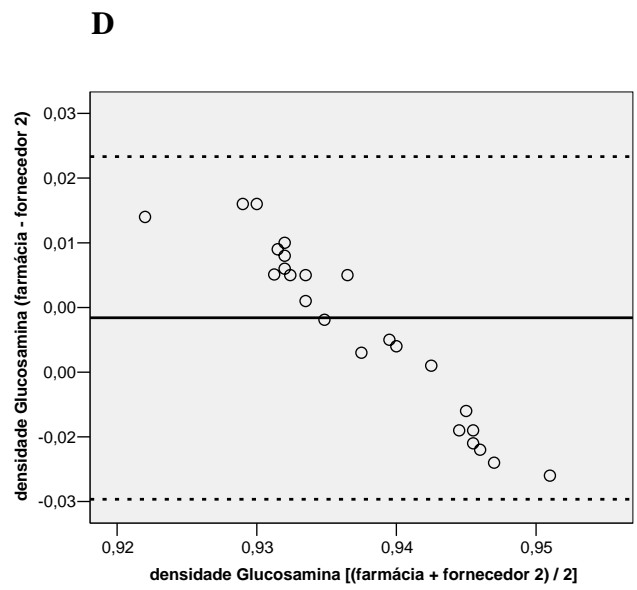
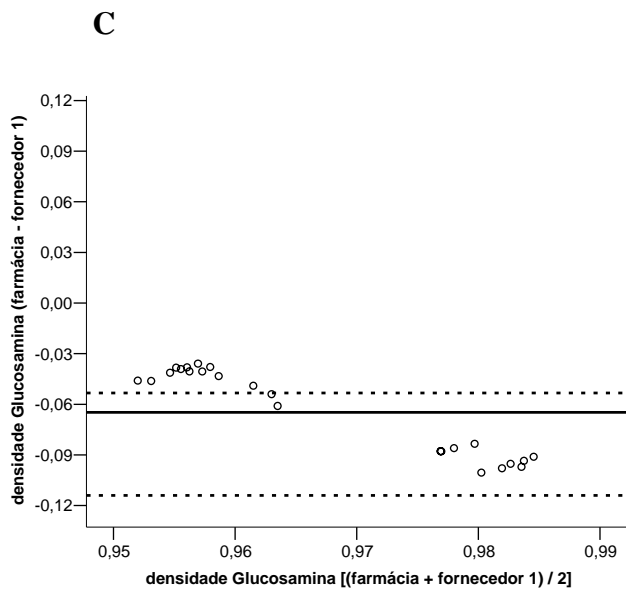
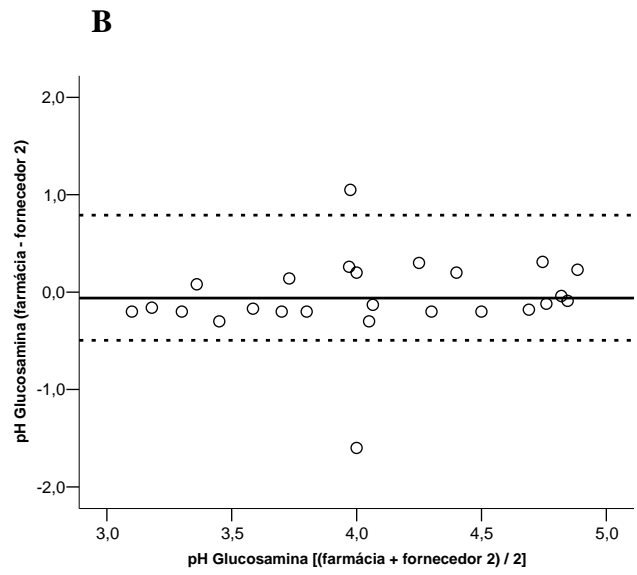
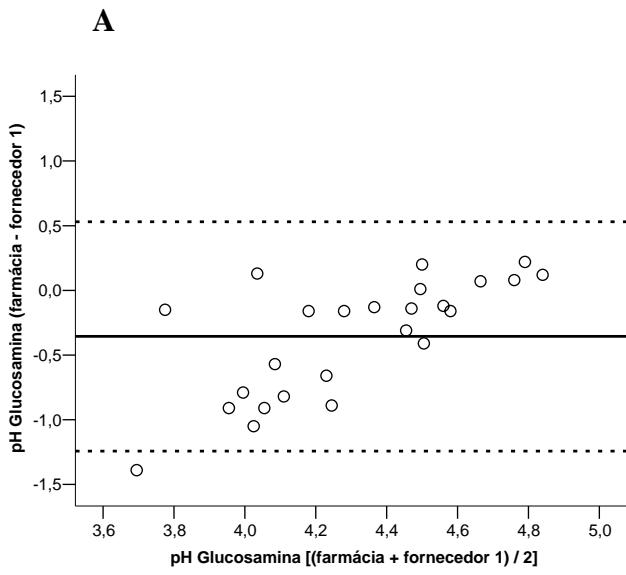


Figura 3

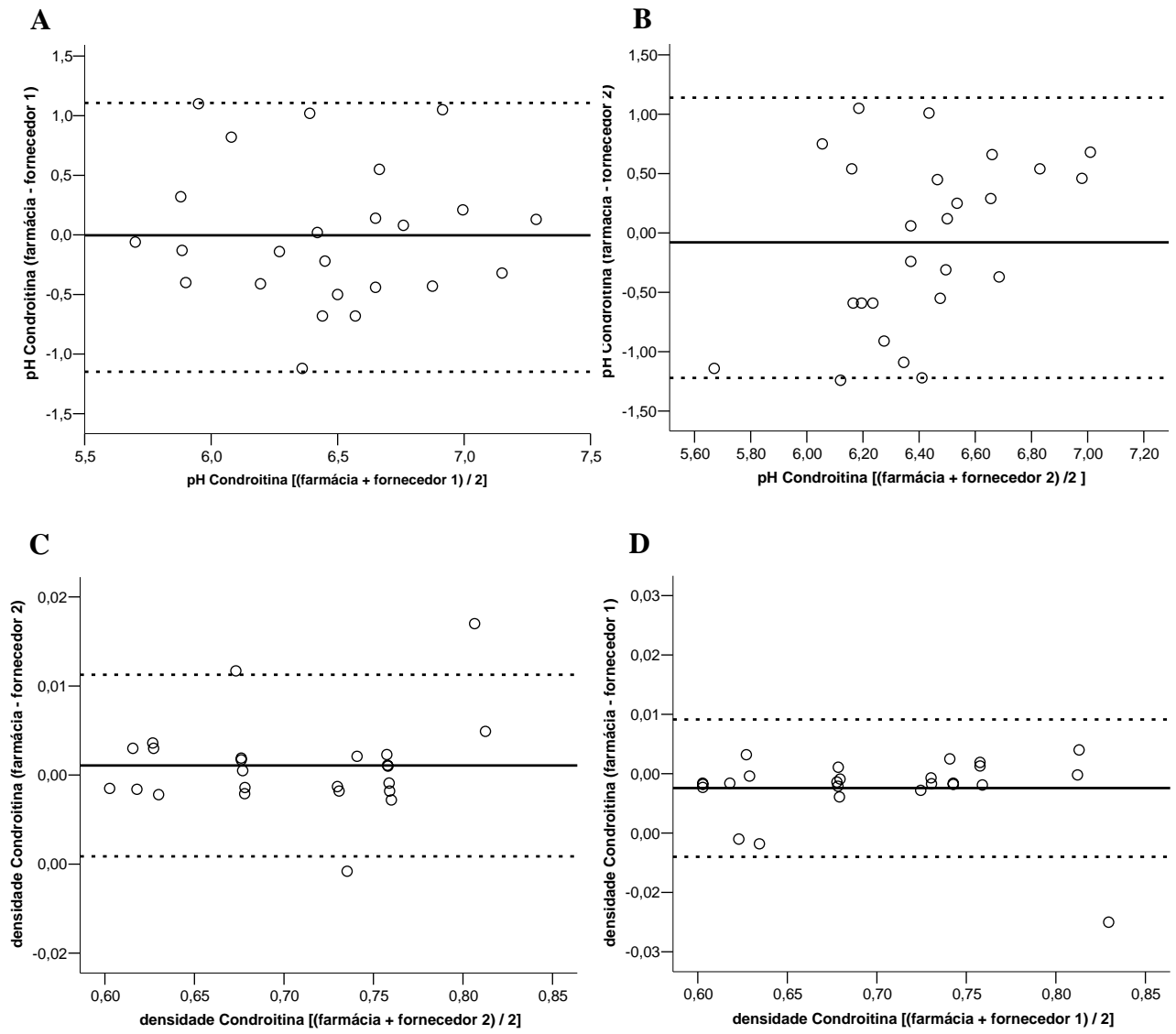


Tabela 1.**A**

<i>Glucosamina sulfato</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>Farmácia</i>
<i>Características organolépticas</i>	Pó cristalino branco	Pó creme a quase branco	Pó quase branco
<i>Solubilidade</i>	Facilmente solúvel e água; e praticamente insolúvel em etanol.	Solúvel em água; praticamente insolúvel em acetona, álcool e álcool isopropílico.	Solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool

Fornecedores (1 e 2).

B

<i>Condroitina sulfato</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>Farmácia</i>
<i>Características organolépticas</i>	Pó amorfo fino branco, creme ou marfim; odor característico	Pó creme a quase branco amorfo fino marfim, moderadamente higroscópico	Pó branco; odor característico
<i>Solubilidade</i>	Solúvel em água	Solúvel em água	Solúvel em água

Fornecedores (1 e 2).

Tabela 2.

	Farmácia	Fornecedor 1 (n = 50)	Fornecedor 2 (n = 50)
Glucosamina sulfato			
pH	4,078 ± 0,56	4,48 ± 0,55*†	4,09 ± 0,56
Densidade	0,9354 ± 0,002	0,9999 ± 0,24*†	0,9389 ± 0,014
Condroitina Sulfato			
pH	6,43 ± 0,54	6,49 ± 0,54	6,45 ± 0,36
Densidade	0,70 ± 0,07	0,70 ± 0,07	0,71 ± 0,66

pH: * p = 0,004 Fornecedor 1 x Farmácia e † p = 0,017 Fornecedor 1 x Fornecedor 2.

Densidade: * p = 0,0001 Fornecedor 1 x Farmácia e † p = 0,001 Fornecedor 1 x Fornecedor 2.

Tabela 3.

	Fornecedor 1 vs Farmácia Média ± IC 95%	Fornecedor 2 vs Farmácia Média ± IC 95%
Condroitina Sulfato		
pH	-0,038 (-1,18 a 1,11)	-0,079 (-1,50 a 1,34)
Densidade	-0,002 (-0,014 a 0,010)	0,001 (-0,009 a 0,011)
Glucosamina Sulfato		
pH	-0,356 (-1,24 a 0,53)	-0,061 (-0,91 a 0,80)
Densidade	-0,065 (-0,114 a 0,016)	-0,003 (-0,03 a 0,02)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento do presente estudo verificou que no:

- *Estudo I: A Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, popularmente conhecida como camomila possui em composição flavonóides, terpenos e polissacarídeos que conferem-lhe propriedades emoliente, antiinflamtória e antioxidante. A fim de se avaliar a ação cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas, o presente estudo demonstra a análise do efeito cicatrizante do extrato de camomila em gel e creme em ratos da linhagem *Wistar* com lesão incisional cutânea dorsal e tratados diariamente com gel ou creme de camomila a 10% no período de 14 dias. A análise dos resultados macroscópicos permitiu constatar que o grupo de animais tratados com gel de camomila a 10% foi mais efetivo no processo de cicatrização da lesão quando comparado aos demais grupos experimentais e controle. O protocolo para a obtenção das formulações utilizadas nesse estudo é de fácil aplicabilidade, pois não necessita de aparatos tecnológicos ou auxílio instrumental para ser desenvolvido. Em síntese, esse estudo abre novas possibilidades para a extensão desses estudos e aplicação/indicação da camomila a 10% em gel como forma eficiente de reparação tecidual, especialmente em superficiais e pequenas lesões;

- *Estudo II: As amostras analisadas de condroitina e glucosamina sulfato* apresentaram características físico-químicas adequadas para a formulação de acordo com as especificações estabelecidas pela farmacopeia como requisito mínimo dos testes físico-químicos exigidos pela ANVISA. Entretanto, cabe complementar com estratégias experimentais mais precisas, como as análises de FTIR, para confirmar os dados obtidos quanto à reprodutibilidade e concordância das amostras analisadas, podendo assim, correlacioná-las com os parâmetros já avaliados de acordo com os requisitos da ANVISA para avaliar se estes são suficientes para garantir a qualidade das matérias-primas adquiridas nas farmácias magistrais sem comprometer a eficácia terapêutica do produto manipulado.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adebowale AO, Cox DS, Liang Z, Eddington ND. Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the Caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. JANA. 2000; 3(1): 37-44.

Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. Food Chem Toxicol review 2005; 43(2): 187-2001.

Beale BS, Goring RL. Degenerative joint disease. In: BOJRAB, M.J. Disease mechanisms in small animal surgery. 2.ed. Philadelphia: Lea &Febiger 1993; 727-6.

Blanco F. Condroitín sulfato, sulfato de glucosamina y ácido hialurónico: mecanismos de acción. Condroprotección 2002.

Blitterswijk W, Van de Nes J, Wuisman P. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report. BMC Complementary and alternative Medicine 2003; 3: 1-8.

Brennan JJ, Aherne FX, Nakano T. Effects of glycosaminoglycan polysulfate treatment on soundness, hyaluronic acid content of synovial fluid and proteoglycan aggregate in articular cartilage of lame boars. Canadian Journal of Veterinary Research 1987;51: 394-8.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gaterowa J, et al. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. Menopause 2004; 11(2): 134-5.

Chondroitin Sulfate – Cartilage Compound Confounds Joint problems, HCN, Spring/Summer 1997; Available from: URL: http://www.vitalbrasilnet.com.br/juntas_e_ligamentos.htm

Christgau S, Tanko LB, Cloos PA, Christiansen C, Delaisse JM, Hoegh-Andersen P. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). Menopause 2004; 11(5): 508-18.

Fetrow C, Avila J. The complete guide to herbal medicines. First Edition. Springhouse Corporation, USA 1999; 618.

Garant PR. Bone In: Garant PR; editor. Oral cells and tissues. 1st Ed. Chicago: Quintessence books 2003; 195-238.

Matheson AJ, Perry CM. Glucosamine: a review of its use in the management of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2003; 20(14): 1041-60.

Martindale; the complete drug reference, 33 ed. Londres; PhP, 2002, p. 1616.

Mercante CFJ. Artroglycanâ: Manual técnico de cães e gatos. São Paulo: Tecnopec 1998; 10.

Michelacci YM. Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix. *Bras J med Biol Res* 2003; 36: 1037-46.

Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of metaanalyses. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1303-8.

Möller. World Congress on Osteoarthritis, 10-13 September of 2009, Quebec (Canada).

Mosby's Genrx; a comprehensive reference of generic and brand drugs. St Louis; Mosby 2002; 26.

Noack W, Fischer M, Foster KK, Rorati LC, Setnikar I. Glucosamine in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1994; 2: 51-9.

Pipitone VR. Chondroprotection with chondroitin sulfate. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1991; 17: 3-7

Reginster JY. Prevention of postmenopausal osteoporosis with pharmacological therapy: practice and possibilities. *J Intern Med* 2004; 255(6): 615-28.

Robinson PD. Articular cartilage of the temporomandibular joint: can it regenerate? *Ann R CollSurgEngl* 1993; 75: 231-6.

Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998; 14-21.

THE MERCK index; an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 11 ed. Rauway, Merck & Co., 2001; 4472.

Toffoletto O, Tavares A, Casarini DE, Redublo BM, Ribeiro AB. Farmacocinética da associação de glucosamina e sulfato de condroitina em humanos saudáveis do sexo masculino. *Actaortop. Bras* 2005; 13(5).

Vebruggen G. Expert report on the pharmacological and toxicological documentation, 1997.

Vieira FAC. Efeito da idade, sexo, osteoartrite e exercício físico sobre a excreção urinária de glicosaminoglicanos em cavalos [tese] São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP 2005.

Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cart* 2002, 10: 768-7.

Yamanashi S. Metabolic study on chondroitin sulfates in rabbits. *YakugakuZasshi* 1991; 111: 73-6.

Yanagishita M. Function of proteoglycans in the extracellularmatrix. *ActaPathologica Jap* 1993; 43: 283-93.

ANEXO

Parecer do Comitê



Comissão de Ética no Uso de Animais- CEUA – UNINOVE
 Av. Francisco Matarazzo, 612 – Prédio C – Térreo
ceua@uninove.br

Protocolo de Pesquisa referente ao Projeto nº número da folha de rosto 0033/2010

Título do Projeto:
 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DO ÍNDICE DE CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA DO
 EXTRATO FLUIDO DA *Chamomilla recutita* (L.) RAUSCHERT EM FÓRMULAS
 MAGISTRAIS SEMISSÓLIDAS

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Alberto Silva** Co-orientadora: **Fernanda Blini Marengo Malheiros**

Aluno: **Angélica Da Cruz Garcia; Laisa Marques A. Souza**

Objetivos:

GERAL: Avaliar a ação cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas, garantindo à população uso seguro de plantas medicinais.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Analisar e comparar o efeito cicatrizante a partir do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert utilizando as formas farmacêuticas de gel e creme base, ampliando as opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso aos fitoterápicos, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, considerando o conhecimento tradicional sobre as plantas medicinais.

Objetivo descrito claramente.**MÉTODO:**

distribuídos em cinco grupos de iguais números:

- Grupo I (controle): animais submetidos à ferida incisional e não tratados com *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. (n=05 ratos)
- Grupo II (camomila gel à 10%): animais submetidos à ferida incisional e tratados com gel de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. (n=05 ratos)
- Grupo III (gel base): animais submetidos à ferida incisional e tratados com gel base e ausência do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. (n=05 ratos)
- Grupo IV (camomila creme à 10%): animais submetidos à ferida incisional e tratados com creme de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. (n=05 ratos)
- Grupo V (creme base): animais submetidos à ferida incisional e tratados com creme base e ausência do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. (n=05 ratos)

Após a anestesia, cada rato será submetido à tricotomia na região dorsal com tosquidador elétrico com área aproximada de 5cm, poupando músculos adjacentes, e será delimitada a área na região tricotomizada e o segmento circular de pele será removido. A quantidade de gel e creme de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert aplicada no dorso de cada animal será de 1g. Para uma melhor absorção, as formulações serão friccionadas no local por 30 vezes.

Decorrido o período pré-estabelecido de 3, 7 e 14 dias de cicatrização, os grupos serão submetidos a exame macroscópico e avaliação do índice de cicatrização cutânea.

Os dados estatísticos serão analisados através do teste “t” Student para comparação entre os grupos tratados e não tratado, considerando nível de significância $p < 0,05$. O programa estatístico será o Prism 5.0.

métodos e procedimentos estão claros

Animais (procedência, raça, linhagem, número de animais, peso, sexo): : A amostra será de ratos adultos, machos, da linhagem “Wistar” provenientes do Biotério Central das Faculdades Adamantinenses Integradas – FAI –Adamantina-SP, com peso aproximado de 300g

Condições de alojamento e nutrição:

Os animais serão distribuídos por grupo em caixas específicas para ratos, mantidos sob condições ambientais controladas.

Falta descrever em quais condições de controle serão mantidos os animais, descreve condições controladas, mas quais ?

Medidas para evitar estresse e/ou dor nos animais: não consta

Procedimento Anestésico e/ou Analgésico(incluir dose e vias de administração):

Os animais serão submetidos à anestesia com Xilasina® e Ketamina® na proporção de 1:1, na dose de 0,1mL para cada 100g de massa corpórea do animal (ALBERTI, et al., 2008)

Dentro das normas exigidas.

Eutanásia:

Após o experimento (14ºdia), os animais dos cinco grupos experimentais serão sacrificados com uma dose excessiva de anestésico.

Embora esteja dentro da legislação, talvez o pesquisador possa utilizar CO2 já que contamos com o equipamento.

Pertinência e valor científico do estudo proposto:

A OMS, em 1978, oficialmente reconheceu o uso de medicamentos fitoterápicos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. No Brasil, os laboratórios privados produzem cada vez mais produtos, com aumento estimativo de 20% ao ano. Neste contexto, a busca por substâncias existentes na natureza tem mostrado alto potencial para o tratamento interno e tópico (CHANDA et al., 1994).

a pertinência e valor científico estão claros.

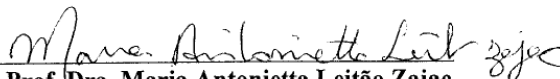
Apresentado a este Comitê para análise ética, foi considerado:

() Aprovado, sendo que este projeto deverá permanecer arquivado por 05 (cinco) anos nesta Secretaria.

(x) Com pendência (relacionar), devendo o Pesquisador encaminhar as modificações sugeridas, e iniciar a coleta de dados somente após a aprovação do projeto por este Comitê.

() Não-Aprovado

São Paulo, 01 de dezembro de 2010.


Prof. Dra. Maria Antonietta Leitão Zajac
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais da
Universidade Nove de Julho

Laudos dos fornecedores para verificar a conformidade das matérias-primas.

Np **NATURAL PHARMA**[®]
Produtos Farmacêuticos Ltda.

LAUDO DE ANÁLISE

RAZÃO SOCIAL: ASSOCIAÇÃO DE APOIO E PESQUISA DE ADAMANTIFISCAL: 168355
 PRODUTO: CONDRITINA SULFATO EMISSÃO: 07/10/04
 MANUF.: 09/04 PROCED.: NACIONAL
 VALIDADE: 09/07 ORIGEM: NACIONAL No. LOTE: 010904CSA

BOLETIM DE ANÁLISE: 736/04/S
 CONDRITINA SULFATO D.C.B.: 2024.02-0
 FATOR DE CORREÇÃO: 1,05% TEOR :

ANÁLISES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS
*ASPECTO FÍSICO	PO AMORFO FINO	DE ACORDO
*COR	BRANCO A BRANCO CREME OU MARFIM	BOO CREME
*ODOR	CARACTERÍSTICO	DE ACORDO
*SOLUBILIDADE	SOLÚVEL EM ÁGUA	DE ACORDO
PERDA POR DESSECAÇÃO	MAX. 10 % 105°C/4HORAS	4,7%
METAIS PESADOS	MAX. 0,002%	< 0,002
ROTACAO ESPECIFICA	-20,0 - 30,0o	-23,1o
DOSEAMENTO (METODO HPLC)	MIN. 95 % (BASE ANIDRA)	95,6%
*DH	5,0 - 7,50	6,4
ABSORVANCIA	MAX. 0,350	0,242
E. COLI	AUSENTE	DE ACORDO
SALMONELLA	AUSENTE	DE ACORDO
RESIDUO POR IGNICAO	20,0 - 30,0%	25,20%
S. AUREUS	AUSENTE	DE ACORDO
C. DE MICROORGANISMO	MAX. 1000 UFC/G	13UFC/G
P. AERUGINOSA	AUSENTE	DE ACORDO

Cristina Kuniyoshi
 CRISTINA KUNIYOSHI
 C. D. P. Nº 19.038

Rua Floresta Club, 229 - São João Climaco - CEP 04256-320 - São Paulo - SP
 TEL/FAX: 6948-8300 - 6947-4177

Condroitina sulfato – Fornecedor: Natural Pharma

CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Insumo : CONDROITIN SULFATO ORAL 28/34
NF 337.684 31/03/2005
Origem: Canadá Fabric.: 11/2004
Lote : SN-CSS-112404 Procedencia: Uruguai Validade: 11/2007
Formula: ESTRUTURAL SOMENTE PM: Analise: 00022330 16/03/2005
NCM : 3001.20.90 DCB: 02024.02-0 CAS: SEM DADOS
Categoria Terapeutica: ANTIHIPERLIPOPROTEINEMICO/



Advertencias

5. Não deixar entrar em contato com olhos, pele ou nariz 6. Utilizar Oculos de Protecao

Ensaio	Especificacao	Resultado
*DESCRICO	PO AMORFO FINO MARFIN, MODERADAMENTE HIGROSCOPICO	DE ACORDO
*SOLUBILIDADE	SOLUVEL EM AGUA	DE ACORDO
*IDENTIFICAO	B) TESTE PARA SODIO CLARIDADE E COR DA SOLUO (SOL. 2,5g:50ml AGUA A 420nm): abs. NO MAX. A 0,35 POR ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO	DE ACORDO
*PERDA P/SECAGEM	105°C POR 4 HORAS: PERDE NO MAXIMO 10,0%	2,68%
*DOSEAMENTO	90,0 - 105,0%	93,9%
*DENSIDADE	APARENTE	0,474 g/ml
*PH	5,5 - 7,5	5,55-
*MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL: < 10(3) UFC/g CONTAGEM LEVEDURAS E BOLORES: < 10(2) UFC/g	< 10 UFC/g < 10 UFC/g
*	PSEUDOMONAS AERUGINOSA: AUSENTE	AUSENTE/1g
*	STAPHYLOCOCCUS AUREUS: AUSENTE	
*	SALMONELLA SP: AUSENTE	
	COLIFORMES TOTAIS: AUSENTE	
	COLIFORMES FECAIS (E.COLI): AUSENTE	
	Ensaio adicional realizado pelo fabricante:	
SODIO		< 0.5%
PROTEINAS		1.2%
ENXOFRE		6,1%
NITROGENIO		3%
GORDURA		1%
METAIS PESADOS		< 2 ppm
ARSENICO		< 2PPM
RESIDUO IGNIO		25.2%
ROTAO OPTICA		-20 / 30°

Monografia : USP 27 PAG.1980

LAUDO ORIGINAL FABRICANTE
LAUDO LABORATORIO TERCEIRIZADO CUMPRE COM USP 27
MICROBIOLOGIA CUMPRE COM METODOS DE CONTROLE DE QU
ALIDADE PARA PLANTAS MEDICINAIS, 1998/ USP 27/ FAR
MACOPEIA BRASILEIRA 4° Edio

Nomenclatura : USA Bovine Chondroitin Sulfate (traqueia bovina)

Parecer Tecnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICACOES

Obs: Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratorio de Controle de Qualidade DEG e os demais estao em conformidade c/o Certif.de Analise do Fabric

Dra. Cántia Mesquita Lima
Farmacêutica Responsável
CRF-SP: 25.721

Dra. Patricia Giarreta Rial Dias
Farmacêutica Co-responsável
CRF-SP: 31.746

Dr. Ricardo Acácio Dornelas
Farmacêutico Co-responsável
CRF-SP: 21.593

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal



DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.
rua jurupari 775/779/803 - 04348.070 - jd. oriental - são paulo-sp
tel.: 11 5033.3700 - fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br



ATIVANDO PRINCÍPIOS
130.980.12000

Condroitina sulfato – Fornecedor: Deg

CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Página 11/28

Insumo : **CONDROITIN SULFATO DE SODIO USP** NF. 045.541 24/07/2009
Lote : **20080327 #2** Origem : **China** Fabric : **27/03/2008**
Procendencia : **China** Validade : **26/03/2011**
Fórmula : **ESTRUTURAL SOMENTE** PM :
DCB : CAS : **9082-07-9** Frac: 578260 10/07/2009

Categoria Terapeutica : **OSTEOARTRITE**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CREME A QUASE BRANCO. (LF)	DE ACORDO
* IDENTIFICAÇÃO	A) POR ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO; B) TESTE PARA SÓDIO.	DE ACORDO
* PERDA P/SECAGEM	105°C POR 4 HORAS: PERDE NO MÁXIMO 10,0%.	2,93%
* DENSIDADE	APARENTE.	0,5987 g/mL
* pH	5,5 - 7,5 (SOLUÇÃO À 1,0%).	6,932
* MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL DE BACTERIAS: < 10(3) UFC/g	< 10 UFC/g
*	CONTAGEM LEVEDURAS E BOLORES: < 10(2) UFC/g	< 10 UFC/g
*	PSEUDOMONAS AERUGINOSA: AUSENTE/1g STAPHYLOCOCCUS AUREUS: AUSENTE/1g SALMONELLA SP: AUSENTE/1g COLIFORMES TOTAIS: AUSENTE/1g COLIFORMES FECALIS (E.COLI): AUSENTE/1g	AUSENTE/1g
* CLARIDADE E COR	NO MÁXIMO 0,35 DE ABS. À 420nm EM SOL 5,0% EM H2O.	0,170
* CLORETOS	MÁX. 0,5%.	DE ACORDO
* RESIDUO IGNIÇÃO	20,0 - 30,0% EM BASE SECA.	21,72%
* SULFATO	MÁXIMO 0,24%.	DE ACORDO
* ROTAÇÃO	ESPECÍFICA: -20,0° A -30,0°.	-21,66°
	Ensaio realizado em laboratório terceirizado:	
* DOSEAMENTO	90,0 - 105,0%.	91,7%
	Ensaio adicional realizado pelo fabricante:	
PROTEÍNA	NÃO MAIS QUE 6,0%.	DE ACORDO
IMPUREZAS	ORGÂNICAS VOLÁTEIS: CUMPRE COM REQUERIMENTO (USP 467).	DE ACORDO
PUREZA	ELETRÓFORÉTICA: NÃO MAIS QUE 2,0%.	DE ACORDO
TAMANHO DA	PARTÍCULA: NÃO MENOS QUE 100% PASSA EM MALHA 60.	DE ACORDO
METAIS PESADOS	NÃO MAIS QUE 20 ppm.	DE ACORDO

Monografia : USP 31 PÁGINA 921.
LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE.

Nomenclatura : USA Bovine Chondroitin Sulfate (traqueia bovina)

Ficha de Segurança

Segurança : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS. AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES

OBS (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif de Análise do Fabricante


Dra. Cintia Mesquita Lima
Farmacêutica Responsável
CRF-SP: 25.721


Dra. Vera Lucia Marques Pereira
Farmacêutica Co-Responsável
CRF-SP: 21.890

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal



DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.
Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br



ATIVANDO PRINCÍPIOS
1.5.023.001.1.008.0

Condroitina sulfato – Fornecedor - Deg



NATURAL PHARMA[®]
Produtos Farmacêuticos Ltda.

LAUDO DE ANÁLISE
#####

RAZÃO SOCIAL: ASSOCIA. DE APOIO E PESQUISA DE ADAMANTIFISCAL...: 185916
 PRODUTO...: GLUCOSAMINA SULFATO EMISSÃO...: 11/05/05
 MANUF.....: 03/04 PROCED....: NACIONAL
 VALIDADE..: 03/06 ORIGEM....: CHINA No. LOTE..: WA20040334

[04]

BOLETIM DE ANÁLISE: 961/04/S
 GLUCOSAMINA SULFATO
 FÓRMULA MOLECULAR: (C₆H₁₄NO₅)₂SO₄.2KCl PESO MOLECULAR: 605.52
 CATEGORIA TERAPEUTICA: ANTI-REUMÁTICO

ANÁLISES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS
+*ASPECTO FÍSICO	PO CRISTALINO BRANCO	DE ACORDO
+*SOLUBILIDADE	FACILMENTE SOLUVEL EM AGUA FRATICAMENTE INSOL. EM ETANOL	DE ACORDO
+*IDENTIFICAÇÃO	POSITIVO PARA SULFATOS, CLORETOS E POTASSIO	DE ACORDO
+PERDA POR SECAGEM	MAX. 0.5%	0.29%
+*pH sol. 5%	3.5 - 5.0	4.45
+RESÍDUO POR IGNIÇÃO	27.0 - 29.0%	28.74%
CLORETO	11.1 - 12.3%	11.71%
METAIS PESADOS	MAX. 10 PPM	< 10PPM
FERRO	MAX. 10 PPM	< 10PPM
DOSEAMENTO	98 - 102%	<u>99.82%</u>
ARSENÍO	MAX. 0.5 PPM	< 0.5PPM
ROTACAO ESPECIFICA	+52 -/+2 °	+51.3°
*ODOR	FRATICAMENTE INODORO	DE ACORDO
SÓDIO	PASSA TESTE	DE ACORDO
ANÁLISE MICROBIOLÓGICA		
CONTAGEM TOTAL DE BACT.	MAX. 1000 UFC/G	< 130 UFC/G
FUNGOS E LEVEDURAS	MAX. 100 UFC/G	< 14 UFC/G
E. COLI	NEGATIVO	NEGATIVO
SALMONELLA	NEGATIVO	NEGATIVO

CONCLUSÃO: APROVADO DE ACORDO COM AS ESPECIFICAÇÕES DO FABRICANTE.
 (*) ensaios realizados em nosso laboratório, o restante em conformidade com o certificado de análise do fabricante.
 Rua Floresta Club, 229 - São João Climaco - CEP 04256-320 - São Paulo - SP
 TEL/FAX: 6948-8300 - 6947-4177
 CRISTINA KUNIYOSHI
 CRP Nº 10.028

Glucosamina sulfato – Fornecedor: Natural Pharma

CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

Página 15/28

Insumo : **GLUCOSAMINA SULFATO 2 KCI USP** NF. 045.541 24/07/2009
Lote : **110814 #5** Origem : **India** Fabric : **30/11/2008**
Procedencia : **India** Validade : **01/10/2011**
Fórmula : **(C6 H14 N O5)2 SO4 2KCI** PM : **605,52**
DCB : CAS : Frac: **577552 09/06/2009**
Categoria Terapeutica : **ANTI-ARTRITICO**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO. (L.F)	DE ACORDO
* IDENTIFICAÇÃO	A) POR ESPECTROFOTOMETRIA INFRAVERMELHO. B) TESTE PARA CLORETOS; TESTE PARA POTÁSSIO. D) TESTE PARA SULFATO.	DE ACORDO
* PERDA P/SECAGEM	105°C POR 2 HORAS. (MÁXIMO 1,0%)	0,27%
* SÓDIO	PASSA TESTE.	DE ACORDO
* pH	ENTRE: 3,0 - 5,0. (SOL. 2,0%)	4,650
* DENSIDADE	APARENTE.	0,7882 g/mL
* MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL: < 10(3) UFC/g.	< 10 UFC/g
*	CONTAGEM DE BOLORES E LEVEDURAS: < 10(2) UFC/g.	< 10 UFC/g
*	P. AERUGINOSA: AUSENTE/1g S. AUREUS: AUSENTE/1g SALMONELLA sp: AUSENTE/1g COLIFORMES TOTAIS: AUSENTE/1g COLIFORMES FECAIS (E. COLI): AUSENTE/1g	AUSENTES/ 1g
*	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS POR LABORATÓRIO TERCEIRIZADO	
* ROTAÇÃO ÓPTICA	ESPECÍFICA: +47° A +53°.	+47,13°
* DOSEAMENTO	98,0% - 102,0% CALCULADO NA BASE SECA.	99,27%
* RESÍDUO IGNIÇÃO	DE 26,5% A 31,0%.	28,45%
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE.	
ARSÊNICO	NÃO MAIS QUE 3 mcg/g.	DE ACORDO
IMPUREZAS	ORGÂNICAS VOLÁTEIS: POR G.L.C.	DE ACORDO
METAIS PESADOS	NÃO MAIS QUE 0,001%.	DE ACORDO
CONTEÚDO DE	SULFATO: 15,5% - 16,5%.	15,92%

MONOGRAFIA : USP 32 PÁG. 1031.
LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM USP.
MICROBIOLOGIA CUMPRE COM USP 30.
NOMENCLATURA : GLUCOSAMINA SULFATO 2 KCI.

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE.

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES

OBS: (*) Os ensaios assinados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif. de Análise do Fabricante


Dra. Cintia Mesquita Lima
Farmacêutica Responsável
CRF-SP: 25.721


Dra. Vera Lucia Marques Pereira
Farmacêutica Co-Responsável
CRF-SP: 21.890

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal



DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.
Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br



Glucosamina sulfato – Fornecedor: Deg



CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL EDIÇÕES ANTERIORES
NOTÍCIAS DIRETRIZES PARA AUTORES DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Capa > Usuário > Autor > Arquivar

Arquivar

ID	MM-DD ENVIAR	SEC	AUTORES	TÍTULO	SITUAÇÃO
2541	01-14	CBas	Malheiros, Garcia, Souza, Silva	EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO FLUIDO DA CHAMOMILLA...	Vol. 10, No 3 (2011)

1 a 1 de 1 Itens

Iniciar Nova Submissão

- [CLIQUE AQUI](#) para iniciar os cinco passos do processo de Submissão.

Conscientiae Saúde

ISSN da versão impressa: 1677-1028

ISSN da versão online: 1983-9324

<http://www.uninove.br/revistasaude>

Efeito cicatrizante do extrato fluido da *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em fórmulas magistrais semissólidas aplicadas em lesões cutâneas de ratos

Cicatrizant effect of the fluid extract of Chamomile recutita (L.) Rauschert in magistral semisolid formulations on cutaneous lesions in rats

Fernanda Blini Marengo Malheiros¹; Angélica da Cruz Garcia²; Laisa Marques A. Souza²; Carlos Alberto Silva³

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Uninove. São Paulo, SP – Brasil.

²Graduandas do curso de Farmácia Generalista – FAI. Adamantina, SP – Brasil.

³Professor Adjunto – UFABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH). Santo André, SP – Brasil.

Endereço para correspondência

Carlos A. Silva
R. Santa Adélia, 166, Bairro Bangu
09210-170 – Santo André – SP [Brasil]

Resumo

Introdução: A *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert é popularmente conhecida como camomila. Seu óleo essencial apresenta efeito calmante, anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante. **Objetivo:** Neste estudo, avaliou-se, macroscopicamente, o índice de cicatrização cutânea em ratos do extrato fluido da camomila em formulações semissólidas. **Métodos:** Ratos machos Wistar (n=5/grupo) foram submetidos à incisão cutânea dorsal e tratados diariamente com gel ou creme contendo extrato fluido de camomila, somente gel ou creme (controles). As lesões foram analisadas macroscopicamente e mensuradas, e o índice de cicatrização foi determinado e os resultados expressos em média e desvio-padrão seguidos do teste ANOVA. **Resultados:** A camomila a 10%, manipulada em gel, apresentou ação cicatrizante mais efetiva em relação ao creme, principalmente na fase inicial do tratamento. **Conclusão:** Esse estudo abre novas perspectivas para a extensão da aplicação/indicação da camomila em gel como forma eficiente de reparar os tecidos, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Descritores: Cicatrização; Camomila; Fitoterapia.

Abstract

Introduction: The *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert is popularly known as chamomile. Chamomile essential oil presents calmative, anti-inflammatory, analgesic and cicatrizant effects. **Objective:** In this study, the cutaneous cicatrizant index of the fluid extract of chamomile in semi-solid formulations was macroscopically evaluated in rats. **Methods:** Wistar male rats (n=5 per group) were submitted to cutaneous incision on the back, and daily treated with gel or cream containing fluid extract of chamomile, only gel or cream (controls). The lesions were macroscopically analysed and measured. The cicatrizant index was determined, and the results were expressed as media and standard deviation followed by ANOVA test. **Results:** It was verified that the cicatrizant action of chamomile gel was higher than cream mainly in the initial phase of the treatment. **Conclusion:** This study open new perspectives for the expansion of chamomile gel uses and indication as an efficient way of tissue reconstitution, especially in non-extensive and deep lesions.

Key words: Chamomile; Phytotherapy; Wound healing.

Introdução

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade de plantas medicinais do mundo, e seu povo tem considerável conhecimento sobre elas, o qual é passado de geração a geração¹. Entretanto, apenas 8% das 60.000 espécies vegetais catalogadas foram estudadas para análise de seus compostos bioativos, e dessas espécies classificadas, 1.100 foram avaliadas quanto as suas propriedades medicinais².

Ainda, as substâncias existentes na natureza têm mostrado alto potencial para o tratamento e amenização de enfermidades, resultando na crescente disponibilidade dos fitoterápicos no mercado comercial. Com o desenvolvimento da tecnologia aliado ao interesse em confirmar o conhecimento em medicina popular, observa-se maior atenção dos pesquisadores nos estudos científicos a respeito do potencial terapêutico das plantas medicinais³. A utilização de matérias-primas de origem natural ganhou popularidade e, entre elas, podem ser citados os extratos vegetais e seus derivados que, incorporados nas formulações, agregam bioatividade e funcionalidade⁴.

A forma farmacêutica, constituída de adjuvantes farmacotécnicos e componentes farmacologicamente ativos, é o estado final de como o medicamento se apresenta. De acordo com tal forma, tem-se a via de administração mais adequada levando em consideração a eficácia e a segurança do componente ativo. Entretanto, a grande desinformação relacionada às plantas, além da má qualidade dos produtos consumidos e da precariedade dos comercializados, vem comprometendo a real eficácia e a segurança dos produtos fitoterápicos no Brasil⁵. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento são tratadas por meio da medicina popular e, desse total, 85% usam algum tipo de erva na busca do alívio de doenças; ainda, desse total, somente 30% por indicação médica. Convém ressaltar, todavia, que as plantas medicinais exercem efeito farmacológico rele-

vante e de interesse econômico, mas, como não estão isentas de efeitos adversos, requerem cuidados e orientações específicas.

A fitoterapia foi colocada em destaque em relação à alopatia por ser um método barato e não agressivo, mas pode causar efeitos colaterais quando usada de maneira incorreta, ou seja, quando a dose ingerida pelo indivíduo for excessiva ou a porção da planta utilizada for errada, acarretando no preparo incorreto do produto. Assim, os fitoterápicos se constituem em mais uma opção terapêutica com amplo espectro de ação e custo possivelmente mais acessível. O conhecimento dos aspectos de atividade biológica do vegetal é requisito essencial para a transformação da planta medicinal no produto fitoterápico. Entre as diversas espécies vegetais utilizadas na terapêutica, destaca-se a *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, (*sin.: Matricaria chamomilla* L), popularmente conhecida como camomila ou camomila-alemã⁶. A camomila é uma erva originária da Europa, aclimatada no Brasil, pertencente à família *Asteraceae*⁷, sendo os capítulos florais, secos ao ar e conservados ao abrigo da luz, as partes do vegetal que contêm camazuleno e alfa-bisabolol utilizados para fins terapêuticos, alimentícios e cosméticos⁸.

O óleo essencial da camomila, produto obtido por ação do calor, apresenta efeito calmante, anti-inflamatório, analgésico, antiespasmódico, cicatrizante e fitocosmético^{9,10}. Sua composição é rica em flavonoides, terpenos e polissacarídeos que lhe conferem propriedades emoliente, anti-inflamatória e antioxidante⁸. A fim de avaliar a ação cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas, neste estudo, demonstra-se a análise do efeito cicatrizante do extrato de camomila em gel e creme em ratos da linhagem Wistar com lesão incisional cutânea dorsal, tratados diariamente com gel ou creme de camomila a 10% no período de 14 dias. Ressalta-se que o extrato fluido é obtido sem a ação do calor sobre a matéria-prima (de origem vegetal, aqui no caso a camomila), assim seus princípios ativos são exatamente os mesmos encontrados nos fármacos respectivos.

Material e métodos

Animais

Neste estudo, foram utilizados ratos adultos machos da linhagem Wistar com aproximadamente 300 g (n=25), provenientes do Biotério Central Convencional das Faculdades Adamantinenses Integradas, FAI, Adamantina-SP. Os animais foram mantidos com acesso livre à alimentação e à água, permanecendo sob fotoperíodo a um ciclo luz-escuro de 12 horas cada. O manuseio e os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Nove de Julho, São Paulo-SP.

Preparo do extrato fluido de camomila a 10%

O extrato fluido hidroalcoólico de camomila foi obtido a partir de 250 g de flores de camomila secas, acrescido de 700 mL de álcool a 92 °GL e 300 mL de água destilada. Para melhor extração dos princípios ativos, essa solução permaneceu ao abrigo da luz e em temperatura ambiente, sendo, após 15 dias, filtrada para obtenção do extrato fluido – solução estoque.

Para o preparo de creme e gel de camomila a 10%, utilizou-se o fator de correção 4, que corresponde a 100% dividido pela concentração da solução estoque. Assim, foram utilizados 40 mL da solução estoque de camomila e quantidade suficiente para 100 g gel de carbopol (carbopol 1%; nipagin 0,15%; propilenoglicol 8%; trietanolamina q.s. e água destilada q.s.p.) ou creme base Polawax (cera Polawax 8%; vaselina líquida 8%; nipazol 0,05%; nipagin 0,15%, glicerina 6%; e água destilada q.s.p.), obtendo-se então o gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10%, respectivamente.

Segundo Martindale¹¹, o extrato de camomila é utilizado em estágios iniciais da inflamação. É possível que o uso desse extrato na con-

centração de 10% pode ter sido imprescindível na antecipação do processo de cicatrização.

Tratamento

Os animais foram mantidos em caixas específicas para ratos, sob condições ambientais controladas. Duas horas antes do experimento, a ração e a água foram retiradas. Na sequência, os animais foram submetidos à anestesia com Xilasina® e Ketamina® na proporção de 1:1, na dose de 0,1mL, para cada 100 g de massa corpórea do animal¹². Em seguida, realizou-se tricotomia na região dorsal com área aproximada de 5 cm, poupando músculos adjacentes em todos os ratos. Após a delimitação da área tricotomizada, os animais foram submetidos à única ferida incisiva longitudinal com auxílio de tesoura de 1 cm de diâmetro e o segmento circular de pele foi removido. Posteriormente, os animais foram distribuídos em cinco grupos (n=5/grupo): grupo controle, sem tratamento; grupo gel base, tratados com gel de carbopol sem a presença do extrato fluido de camomila; grupo creme base, tratados com creme Polawax sem a presença do extrato fluido de camomila; grupo gel de camomila a 10%, tratados com gel (gel de carbopol) acrescido de camomila a 10%; e grupo creme de camomila a 10%, tratados com creme (creme Polawax) de camomila a 10%.

As lesões foram tratadas diariamente com gel base, creme base, gel de camomila ou creme de camomila e analisadas por 14 dias, após 1, 3, 7 e 14 dias da lesão dorsal. A quantidade de gel e creme de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert aplicada no dorso de cada animal foi 1 g. As formulações foram friccionadas, com o dedo indicador protegido com luva cirúrgica, no local da lesão, por 30 vezes, para aumentar a absorção.

Análise macroscópica das lesões e índice de cicatrização

Todos os grupos experimentais foram submetidos ao exame macroscópico do processo de cicatrização, após 3, 7 e 14 dias do procedimento

de indução da ferida dorsal cutânea. Na análise macroscópica, as lesões foram examinadas para verificar a presença de hemorragia, de extensão de crostas (total, parcial ou ausente), de secreção e de reparação tecidual (completa, parcial ou ausente). As observações foram registradas com a captura de imagens, utilizando uma câmera fotográfica digital (modelo Samsung S760). A evolução do processo de cicatrização foi acompanhada em todos os grupos e nos mesmos tempos experimentais a partir da medida do diâmetro da lesão, com o auxílio de um paquímetro (cm). Os valores obtidos foram utilizados para calcular o índice de cicatrização (IC) que expressa a porcentagem de reparação tecidual, sendo inversamente proporcional a medida do diâmetro da lesão. Para determinar a velocidade do processo de cicatrização, considerou-se a relação entre a medida do diâmetro da lesão (cm) e o tempo (dias) em cada grupo experimental. Após o período de 14 dias de análise, os animais foram sacrificados com dose excessiva de anestésico na proporção de 3:1.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão. A significância das diferenças entre as médias foi estabelecida pela análise de variância (ANOVA), e do teste estatístico Bonferroni, considerando-se a probabilidade mínima de $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* GraphPad Prism Version 5.0.

Resultados

A análise macroscópica do dorso dos ratos tratados mostrou evolução da reparação tecidual do ferimento cutâneo, ausência de hemorragia e secreção purulenta nos diferentes tratamentos e nos diferentes tempos. Durante a cicatrização houve exsudação plasmática da lesão cutânea, evoluindo para tecido de maturação e crescimento de pêlos ao redor da incisão de todos os animais (Figura 1).

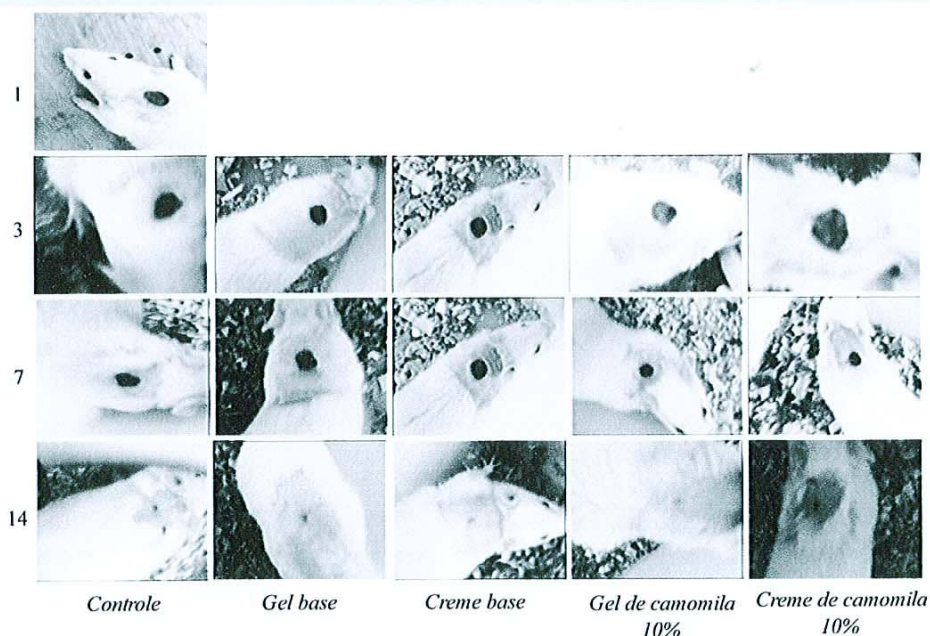


Figura 1: Análise macroscópica representativa das lesões cutâneas dos animais após 3, 7 e 14 dias de tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% a partir da lesão. Ratos Wistar machos (n=5/grupo) foram submetidos à única ferida incisional de 1 cm e o segmento circular de pele foi removido. Aumento: 10x.

Na análise do diâmetro da lesão para avaliar o processo de cicatrização no diferentes tratamentos, verificou-se que houve diferença significativa entre os grupos tratados com creme base ($p<0,05$) e creme de camomila a 10% ($p<0,05$) em relação ao controle, assim como, entre o gel e creme de camomila a 10%, após 3 dias de tratamento ($p<0,01$). Após 7 dias de tratamento, observou-se apenas diferença significativa entre os grupos tratados com gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% ($p<0,001$). Aos 14 dias de tratamento, observou-se que o grupo tratado com gel de camomila a 10% apresentou diferenças significativas em relação aos grupos controle e tratados com creme de camomila a 10% ($p<0,01$). Em síntese, esses resultados demonstram que o gel de camomila a 10% apresenta maior efetividade na reparação tecidual ao longo de 14 dias a partir das lesões induzidas

nos ratos. Esses dados podem ser observados na Figura 2, a seguir.

A Tabela 1 ilustra a velocidade em função do tempo (dias) das lesões após os diferentes tratamentos. Os dados indicam que a velocidade de cicatrização foi maior nos primeiros dias após a aplicação das diferentes formulações. Além disso, verificou-se que a rapidez da cicatrização nos animais tratados com o gel de camomila a 10% foi superior a velocidade com que cicatrizaram as lesões dos ratos que receberam o creme de camomila a 10%.

O grupo controle não recebeu tratamento. Valores expressos em centímetros por dia (cm/d) em média e desvio-padrão. * $p<0,05$: creme base *versus* controle (3 dias); † $p<0,05$: creme de camomila *versus* controle (3 dias); ‡ $p<0,01$: gel de camomila *versus* gel de camomila (3 dias); *** $p<0,001$: gel de camomila *versus* creme de ca-

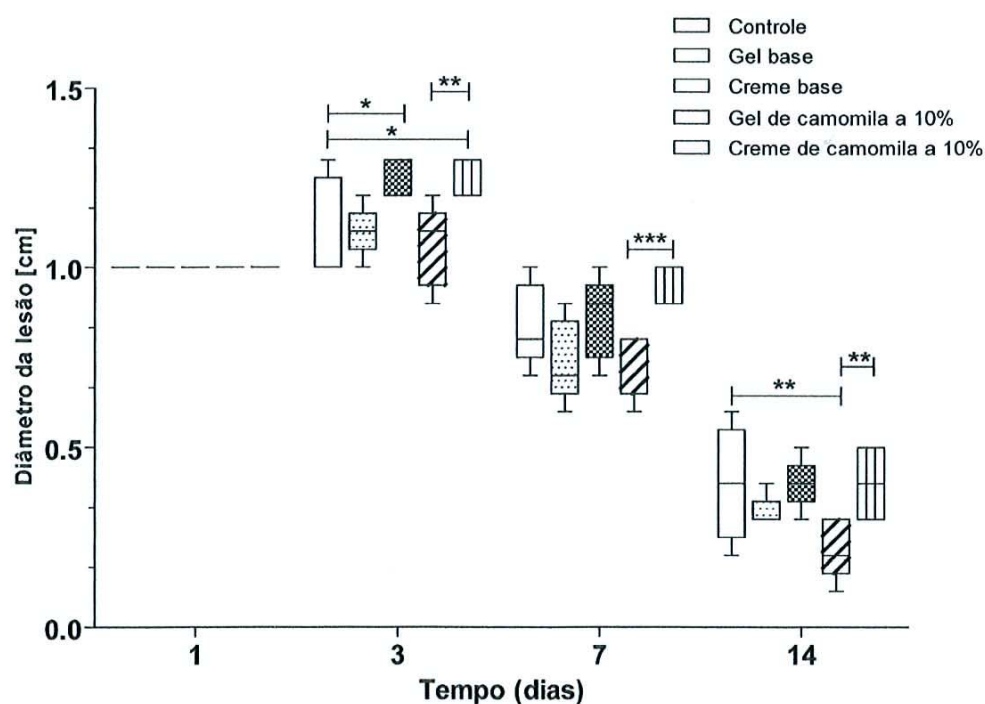


Figura 2: Diâmetro das lesões cutâneas [cm] dos animais nos dias 1, 3, 7 e 14 dos tratamentos a partir da lesão
Valores expressos em média e desvio-padrão. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. (Teste ANOVA seguido de análise de Bonferroni).

Tabela 1: Velocidade de cicatrização dos animais submetidos à lesão cutânea dorsal nos dias 3, 7 e 14 após tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% ou creme de camomila a 10%

Grupos	t (d)	3	7	14
	Controle (cm/d)	0,367± 0,047	0,120± 0,016	0,029± 0,011
Gel base (cm/d)	0,413± 0,018	0,123± 0,016	0,029± 0,005	
Creme base (cm/d)	0,367± 0,024*	0,106± 0,016	0,023± 0,003	
Gel de camomila a 10% (cm/d)	0,413± 0,018 ^{ss}	0,137± 0,008 ^{***}	0,029± 0,007 ^{**}	
Creme de camomila a 10% (cm/d)	0,353± 0,038 ^z	0,106± 0,013	0,016± 0,006 [#]	

momila (7 dias); ** $p < 0,01$: gel de camomila *versus* controle (14 dias); # $p < 0,01$: gel de camomila *versus* creme de camomila (14 dias).

Discussão

Apesar de neste estudo ter sido avaliado somente o efeito macroscópico do potencial cicatrizante da camomila associada a formulações semissólidas, os resultados sugerem, a partir das medidas do diâmetro das lesões, que o gel de camomila a 10% foi mais efetivo em relação aos demais tratamentos na reparação tecidual. As lesões dos ratos do grupo gel de camomila apresentaram contração e reparação macroscópicas mais precoces que as dos animais dos outros grupos, embora tenha sido observado que, após o término do tratamento (14 dias), todos os animais analisados apresentaram a mesma reparação parcial das lesões.

Um aspecto importante a ser apresentado é que o gel de camomila mostrou acelerar o processo de cicatrização da pele previamente lesada. Deve-se levar em conta que tanto o creme base quanto o gel base foram eficazes no processo de cicatrização das lesões no início do tratamento; porém, com menor efetividade que o gel de camomila. As características umectantes

e hidratantes do gel base e creme base auxiliam a cicatrização e justificariam as observações aqui relatadas. Por outro lado, a avaliação do uso do creme com extrato fluido de *Chamomilla recutita*, em lesões cutâneas abertas de ratos, foi semelhante ao controle no aspecto macroscópico. Além disso, ressalta-se que em nenhuma das formulações provocaram irritação cutânea quando aplicadas na pele intacta.

O processo inflamatório é caracterizado pela presença de exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, neutrófilos e monócitos, seguida da presença de macrófagos¹³, sendo a fase subsequente à remodelação. A reparação tecidual apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente¹³. Após a retirada do fragmento de pele ocorre a formação de solução de continuidade que é preenchida inicialmente por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida^{13,14}.

O extrato fluido de camomila foi o escolhido a partir dos relatos populares e científicos de seu potencial cicatrizante. Ainda, a facilidade de uso, ou seja, 1 grama da droga vegetal ser correspondente a 1 mL do extrato fluido justificam esse estudo. Segundo Martindale¹¹, o extrato de camomila é utilizado em estágios iniciais da inflamação. É possível que seu uso na concentração de 10% pode ter sido imprescindível na antecipação do processo de cicatrização. Ainda é provável que em outras concentrações a camomila possa ser mais efetiva ou que apresente outros efeitos farmacológicos. Outras indicações do óleo essencial da camomila são calmante, anti-inflamatório, analgésico, antiespasmódico, carminativo, cicatrizante e emenagogo; é também utilizado em cólicas intestinais, além da fitocosmética.

Possíveis alterações nas matérias-primas, como procedimentos de extração e isolamento, composição química, transporte, condições de armazenamento e temperatura podem influenciar na eficácia terapêutica. O grande número de composições químicas dos extratos fitoterápicos

também pode causar instabilidade às formulações. A segurança e a eficácia dos fitoterápicos devem ser definidas para cada produto, pois dependem de diversos fatores, tais como a metodologia de obtenção dos extratos, a formulação e a forma farmacêutica do produto final, testes toxicológicos e clínicos¹⁵.

A padronização das condições e a verificação *in vivo* da eficiência farmacológica torna-se essencial para a reprodutibilidade dos resultados. Novas utilizações de tecnologias já usadas em outras áreas do conhecimento, como espectrometria de massas, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e Fourier Transform Raman (FT-Raman), podem auxiliar nas avaliações de eficácia e reprodutibilidade terapêutica das matérias-primas.

Assim, sugere-se a possibilidade de realização de um experimento no qual os animais fossem submetidos a duas incisões cutâneas dorsais, das quais em uma delas seria aplicada a forma farmacêutica de interesse e a outra seria o controle negativo experimental do próprio animal. Isso poderia minimizar as variações experimentais e otimizar a verificação do efeito cicatrizante da camomila. Além disso, a análise histopatológica dos tecidos em diferentes tempos poderia auxiliar a evidência do efeito cicatrizante antecipado observado macroscopicamente após o tratamento com gel de camomila, já que permite visualização dos elementos celulares que antecedem a cicatrização, entre elas o recrutamento de células inflamatórias.

Ressalta-se que, entre os dias 1 e 3 da indução da lesão e posteriores tratamentos, observou-se que, mais de 85% dos animais de todos os grupos experimentais, mostrou aumento dos diâmetros das lesões comparadas à medida inicial de 1 cm. Essa alteração das medidas das lesões pode ser justificada pelo fato de que as feridas abertas são submetidas a processo de retração na tentativa de reparar a lesão. Sabe-se que as sequências de eventos biológicos, dinâmicos e complexos que ocorrem após a lesão visam promover o reparo¹⁶.

A legislação em vigor, Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004, visa regulamentar e oficializar o desenvolvimento e o uso de fitoterápicos, de modo a contrapor a expressão “[...] o que é natural não possui efeitos colaterais [...]” Diversos autores têm demonstrado que as plantas medicinais possuem efeitos indesejáveis e muitas vezes tóxicos^{17, 18}. A ausência de informação não necessariamente significa ausência de toxicidade ou contraindicação, mas pode estar associada à falta de estudos a esse respeito. Diante disso, neste estudo, destaca-se a importância dos conhecimentos das bases farmacotécnicas para facilitar aplicação do produto final e garantir sua eficácia terapêutica, ressaltada pelos resultados das formas farmacêuticas semissólidas básicas e incorporadas com extratos fitoterápicos¹⁹, como o de camomila.

Conclusão

A análise dos resultados permitiu constatar que o grupo de animais tratados com gel de camomila a 10% foi mais efetivo na aceleração do processo de cicatrização da lesão, quando comparado aos demais grupos experimentais e controle. O protocolo para a obtenção das formulações utilizadas neste trabalho é de fácil aplicabilidade, pois não necessita de aparatos tecnológicos ou auxílio instrumental para ser desenvolvido. Em síntese, este estudo abre novas possibilidades para a extensão de pesquisas e aplicação/indicação da camomila a 10% em gel como forma eficiente de reparação tecidual, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Referências

1. Leão RBA, Ferreira MRC, Jardim MAG. Levantamento de plantas de uso terapêutico no município de Santa Bárbara do Pará, Estado do Pará, Brasil. Rev Bras Farm. 2007;88(1):21-5.

2. Guerra PM, Nodari OR. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: Simões MO et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora Da UFRGS; 2003. p. 15.
3. Arnous HA, Santos AS, Beininger EPC. Plantas medicinais de uso caseiro – conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. Revista Espaço para a Saúde. 2005;6(2):1-6.
4. Priest D. Novo ingrediente ativo para a pele. Cosmet Toilet. 2006;18(1):62-5.
5. Brandão MGL, Alves RMS, Moreira RA, Oliveira, PV, Manuela T, Moreira-Campos LM. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais de Botucatu. 2002;5(1):56-9.
6. Corrêa Júnior C, Empinotti AL, Scheffer MC, Graça LR. Estudo da cadeia produtiva de plantas medicinais, condimentares e aromáticas. Curitiba: Emater PR; 2003. p. 26.
7. Matos FJ. Farmácias-vivas: sistema de utilização de plantas medicinais para pequenas comunidades. 3ª ed. Fortaleza: EUFC Edições; 1998 p. 219.
8. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2002 p. 512.
9. Nasreen U, Khan MA. Palynological studies of *Matricaria chamomilla* L. (Babuna) and its related Genera. Hamdard Medicus. 1998;41(4):94-7.
10. Foti C, Nettis E, Panebianco R, Cassano N, Diaferio A, Pia, DP. Contact urticaria from *Matricaria chamomilla*. Contact Dermatitis. San Francisco. 2000;42(6):360-1.
11. Alberti L R, Vasconcelos LS, Petroianu A. Resistência cicatricial cutânea sob efeito de hidrocortisona local ou sistêmica, em distintos períodos pós operatórios. Einstein. 2008;6(3):269-73.
12. Bevilacqua RG, Modolin MLA, Almeida CG, Chapchap P. Cicatrização. In: Goldenberg S, Bevilacqua RG. Bases da Cirurgia. São Paulo: EPM/ Springer. 1981:99-116
13. Marchini FB. Estudo Morfológico e morfonético da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de rosa mosqueta. [dissertação – mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1994.
14. Martindale. The complete drug reference. 32ª ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 1561.
15. Farias MR. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: Simões CMO, Guerra MP et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora da UFRGS; 2004. p. 263-88.
16. Sanchez-Neto R. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. Acta Cir Bras. 1993;8:18-23.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância Sanitária. Proposta de protocolo mínimo para estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos. Brasília, DF. 18 de maio de 1996: Ministéri da Saúde; 1996.
18. Ministério da Saúde (Brasil) .Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Brasília, DF: Diário Oficial da União. 25 de fevereiro de 2000.
19. USP. The United States Pharmacopeia. 32ª ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2009. p. 1430.