

## Aplicação clínica da *Chamomilla recutita* em flebites: estudo de curva dose-resposta<sup>1</sup>

Paula Elaine Diniz dos Reis<sup>2</sup>

Emilia Campos de Carvalho<sup>3</sup>

Paula Carolina Pires Bueno<sup>4</sup>

Jairo Kenupp Bastos<sup>5</sup>

Neste estudo, buscou-se realizar o controle de qualidade da amostra de *Chamomilla recutita*, bem como estimar a dose ideal, para efeito anti-inflamatório, do infuso dos seus capítulos florais, em pacientes com flebite, decorrente de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica, e avaliar a toxicidade desse infuso em seres humanos. Trata-se de estudo experimental, do tipo curva dose-resposta, no qual foi analisada e comparada a eficácia terapêutica, quanto ao potencial anti-inflamatório, de diferentes doses do infuso da *Chamomilla recutita*, em 25 pacientes. O tempo de regressão da flebite foi menor para os grupos com concentração 2,5% (média=29,2h, desvio padrão=8,98) e 5% (média=38,8h, desvio padrão=17,47) e praticamente não se observou toxicidade local. Esta pesquisa contribui para a inovação da prática clínica em enfermagem, uma vez que sugere alternativa para o tratamento de flebites, por meio da utilização clínica de fitoterápicos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599).

Descritores: Matricaria; Flebite; Relação Dose-Resposta a Droga; Cuidados de Enfermagem.

<sup>1</sup> Artigo extraído da tese de doutorado "Uso tópico terapêutico da *Chamomilla recutita* em flebites decorrentes de terapia intravenosa periférica", apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem Fundamental, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Enfermeira, Doutor em Enfermagem, Professor Adjunto, Universidade de Brasília, DF, Brasil. E-mail: pdinizreis@yahoo.com.

<sup>3</sup> Enfermeira, Doutor em Enfermagem, Professor Titular, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, SP, Brasil. E-mail: ecdcava@eerp.usp.br.

<sup>4</sup> Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Ciências Farmacêuticas. E-mail: paulabueno@yahoo.com.br.

<sup>5</sup> Farmacêutico, Doutor em Química Orgânica de Produtos Naturais, Professor Titular, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP, Brasil. E-mail: jkbastos@fcrfp.usp.br.

Endereço para correspondência:

Emilia Campos de Carvalho  
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto.  
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada  
Av. dos Bandeirantes, 3900  
Campus Universitário  
CEP: 14040-902 Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: ecdcava@eerp.usp.br

## Clinical Application of *Chamomilla recutita* in Phlebitis: Dose Response Curve Study

This experimental and dose-response curve study aimed to carry out the quality control of the *Chamomilla recutita* sample, as well as to estimate the ideal dose, for anti-inflammatory effect, of the extract of its capitula, in patients with phlebitis due to peripheral intravenous infusion of antineoplastic chemotherapy and to evaluate the toxicity of this extract in human beings. The therapeutic efficacy, concerning the anti-inflammatory potential, of different doses of *Chamomilla recutita* extract were analyzed and compared in 25 patients. The time of regression of phlebitis was shorter for groups with 2.5% concentration (mean= 29.2h, standard deviation = 8.98) and 5% concentration (mean = 38.8h, standard deviation = 17.47). Local toxicity was almost not observed. This research contributes to the innovation of the nursing clinical practice, since it suggests an alternative for the treatment of phlebitis through the clinical use of phytotherapeutic drugs. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599).

Descriptors: Matricaria; Phlebitis; Dose-Response Relationship, Drug; Nursing Care.

### Aplicación clínica de la *Chamomilla recutita* en flebitis: estudio de la curva dosis-respuesta

En este estudio, se buscó realizar el control de calidad de la muestra de *Chamomilla recutita*, así como estimar la dosis ideal, para efecto antiinflamatorio, de la infusión de sus inflorescencias, en pacientes con flebitis proveniente de introducción intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica y evaluar la toxicidad de esta infusión en los seres humanos. Se trata de estudio experimental, del tipo curva dosis-respuesta, en el cual fue analizada y comparada la eficacia terapéutica, en cuanto al potencial antiinflamatorio, de diferentes dosis de la infusión de la *Chamomilla recutita* en 25 pacientes. El tiempo de regresión de la flebitis fue menor para los grupos con concentración 2,5% (promedio = 29,2h, desviación estándar = 8,98) y 5% (promedio = 38,8h, desviación estándar = 17,47) y prácticamente no se observó toxicidad local. Esta investigación contribuye para la innovación de la práctica clínica en enfermería, una vez que sugiere una alternativa para el tratamiento de la flebitis por medio de la utilización clínica de fitoterapéuticos. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599)

Descriptorios: Matricaria; Flebitis; Relación Dosis-Respuesta a Droga; Atención de Enfermería

## Introdução

A flebite pode ser considerada fator limitante temporário ou permanente para a continuidade do tratamento em pacientes com câncer, uma vez que, após sua ocorrência, o cateter venoso periférico deve ser imediatamente removido<sup>(1)</sup>. Dependendo da extensão do processo inflamatório, estabelecido no local da venopunção, o endotélio vascular sofre lesões irreversíveis, como a fleboesclerose, ficando aquele seguimento venoso impossibilitado de ser usado para novas punções para infusão endovenosa ou, até mesmo, para simples coleta de sangue<sup>(2)</sup>. Dessa forma, a prevenção da flebite, o controle

de sua evolução após a sua ocorrência e a reversão dos sinais inflamatórios que a caracterizam se fazem necessários, principalmente em pacientes que possuem a rede venosa já muito sensibilizada pela quimioterapia antineoplásica.

Como intervenção de enfermagem para o tratamento de flebites, convencionalmente, é indicada a aplicação tópica de compressas mornas com intuito de reduzir o processo inflamatório local. Porém, dependendo da intensidade da flebite, somente a aplicação de compressas não é suficiente para a melhora do processo inflamatório,

surgindo a necessidade de prescrição médica de anti-inflamatórios sistêmicos, o que constitui fator adicional para o imunocomprometimento do paciente portador de câncer. É, portanto, fundamental que a enfermagem brasileira comece a pesquisar, dentro de sua área de competência profissional, formas alternativas e mais eficazes para o tratamento da flebite, como, por exemplo, no campo da fitoterapia, prática que o Conselho Federal de Enfermagem estabelece e reconhece, por intermédio da Resolução Cofen 197/1997<sup>(3)</sup>, como especialidade e/ou qualificação do profissional de enfermagem.

De acordo com o Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos<sup>(4)</sup>, todo e qualquer medicamento fitoterápico, ou droga vegetal, em estudo, deve, obrigatoriamente, ser submetido a teste toxicológico. Os estudos de toxicidade devem ser conduzidos com amostras padronizadas do medicamento fitoterápico ou da droga vegetal, a partir da qual é produzida. Ainda, segundo o referido instrumento normativo, a toxicidade deve ser avaliada após a exposição do usuário à dose única ou fracionada, que deve ser administrada no paciente no período de 24 horas.

A Lista de Registro Simplificado da Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>(5)</sup> já contém a *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (Asteraceae), o que a dispensa a comprovação de eficácia e segurança. No entanto, o infuso ainda não é considerado forma farmacêutica no Brasil – ao contrário do que ocorre em outros países, como a Alemanha, que considera o infuso de *C. recutita* forma farmacêutica. Portanto, este estudo teve como objetivo estimar a dose ideal, para efeito anti-inflamatório, do infuso dos capítulos florais da *C. recutita*, em pacientes com flebite, decorrente de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica e avaliar a toxicidade desse infuso em seres humanos. Além disso, a espécie vegetal empregada foi especialmente cultivada, padronizada e caracterizada para fins de certificação para uso medicinal, visando permitir posterior validação de sua eficácia terapêutica e segurança, o que se apresenta como objetivo secundário deste trabalho.

## Método

### Cultivo, padronização e caracterização de *C. recutita*

As sementes da *C. recutita*, utilizadas para o plantio foram as “cultivar Mandirituba”, as quais foram doadas pela Empresa de Assistência Técnica e Extensão Rural do Paraná (Emater-PR). Procedeu-se ao cultivo de forma orgânica, em cama de aviário, em viveiro, no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal do Mato Grosso do

Sul (HPM-UFMS). A semeadura ocorreu em maio de 2005. Durante o ciclo de cultivo, o controle de plantas daninhas, efetuado com o auxílio de enxada e as irrigações, pelo sistema de aspersão, foi feito sempre que necessário. Não se utilizou nenhum agrotóxico diretamente na cultura para controle de pragas ou doenças. A colheita foi realizada em setembro de 2005, manualmente, pelos técnicos do HPM-UFMS. A secagem dos capítulos florais colhidos se deu em estufa de circulação de ar forçada, com temperatura variando de  $36 \pm 2^\circ\text{C}$ , até massa constante, resultando no total de  $56,57$  milhões  $\text{ha}^{-1}$ , o equivalente a  $8\text{kg}$  de capítulos florais de *C. recutita*. Após a secagem, os capítulos florais da *C. recutita* foram armazenados em recipientes de vidro com tampa, mantidos sob refrigeração.

A avaliação físico-química de inflorescências de *C. recutita* foi feita de acordo com as metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira<sup>(6)</sup> e USP 28<sup>(7)</sup>. Uma amostra, cerca de  $500,0\text{g}$ , foi finamente triturada e submetida à caracterização físico-química, contemplando testes de identificação, pureza, integridade e doseamento de marcadores. Esse doseamento consistiu na quantificação de flavonoides totais nos capítulos florais e  $\alpha$ -bisabolol no óleo essencial.

Os capítulos florais secos de *C. recutita*, após serem submetidos ao processo de cultivo, colheita, secagem e armazenamento descritos, foram destinados à análise laboratorial, em cujas etapas se verificou a excelente qualidade da matéria-prima, conforme se evidencia na caracterização físico-química da amostra (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização físico-química das inflorescências de *C. recutita*

Teste	Resultado	Referências
Aspecto	Inflorescências desidratadas, levemente rasuradas. Presença de pouco pó	USP 28 <sup>(7)</sup>
Caracteres organolépticos	Odor aromático, agradável, adocicado Sabor amargo	USP 28 <sup>(7)</sup>
Teor de umidade	$13,0\% \text{m/m}$	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>
Cinzas totais	$7,4\% \text{m/m}$	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>
Cinzas insolúveis em HCl	$1,1\% \text{m/m}$	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>
Material estranho	$4,8\% \text{m/m}$	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>
Teor de flavonoides totais	$2,5\% \text{m/m}$	Dowd <sup>(8)</sup> ; Jay <sup>(9)</sup>
Teor de óleo essencial	$0,4\% \text{v/m}$ , óleo de coloração azulada	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>
Material extraível por etanol 70%	$16,9\% \text{m/m}$	Farm. Bras. <sup>(6)</sup>

A determinação de flavonoides totais nos capítulos florais de camomila foi realizada por espectrofotometria a  $425\text{nm}$ , de acordo com metodologia adaptada dentre as descritas na literatura<sup>(8-9)</sup>. Calculou-se a concentração de flavonoides totais (expressos em quercetina) por  $100,0\text{g}$

da amostra. Ainda, o mesmo procedimento foi aplicado na determinação de flavonoides totais, contidos nas quatro dosagens de infuso (Tabela 1), com o objetivo de melhor caracterizá-los e permitir a comparação com dados de estudos posteriores.

Já a determinação do teor de  $\alpha$ -bisabolol foi realizada por cromatografia de fase gasosa com detector de ionização em chama (CG-DIC). Para tanto, realizou-se, previamente, a extração do óleo essencial de *C. recutita*, utilizando o processo de hidrodestilação em aparelho de Clevenger. A análise foi realizada em triplicata, utilizando-se curva analítica de  $\alpha$ -bisabolol com os pontos entre 200,0 e 1000,0  $\mu\text{g/mL}$ , utilizando piperonal como padrão interno.

Finalmente, foi realizada a identificação dos principais constituintes presentes no óleo essencial, empregando-se a cromatografia gasosa com detector de massas (CG-EM).

Por meio da equação da reta obtida da curva analítica com padronização interna ( $R=0,9993$ ), foi possível quantificar o teor de  $\alpha$ -bisabolol no óleo essencial, o qual foi de 10,9% $\text{m/m}$ . Já pela análise de CG-EM do óleo essencial, tornou-se possível identificar, com clareza, cinco picos majoritários dos principais princípios ativos da planta, que merecem ser destacados: óxido de  $\alpha$ -bisabolol B (19,6%), óxido de  $\alpha$ -bisabolona (5,2%),  $\alpha$ -bisabolol (9,0%), o camazuleno (1,3%), óxido de  $\alpha$ -bisabolol A (40,7%), além de espatulenol,  $\beta$ -elemeno, óxido de limoneno,  $\beta$ -farneseno e *d*-nerolidol.

### Fase clínica

Trata-se de estudo experimental, do tipo curva dose-resposta, no qual foi analisada e comparada a eficácia terapêutica, quanto ao potencial anti-inflamatório, de diferentes doses do infuso da *C. recutita*, em pacientes com câncer que apresentavam flebite, decorrente de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica. Estudos de curva dose-resposta consistem na demonstração da relação da dose (concentração) de uma droga administrada e a resposta tecidual ou efeito produzido, permitindo o conhecimento da dose adequada a partir dos efeitos desejados e indesejados, obtidos durante a aplicação clínica<sup>(10)</sup>.

A pesquisa foi realizada em uma instituição hospitalar da rede pública do Distrito Federal, de referência terciária

em atenção oncológica, que dispunha de 18 leitos de hematologia e oncologia clínica. A amostra foi composta por 25 pacientes que aquiesceram formalmente em participar do estudo, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), todos com diagnóstico de flebite grau 2 segundo estadiamento, proposto pela Infusion Nursing Society<sup>(11)</sup>, idade entre 20 e 30 anos, sendo 13 do sexo feminino, com leucograma apresentando níveis adequados de normalidade em relação à contagem de neutrófilos (2000–7500/ $\mu\text{l}$ ) e monócitos (100–800/ $\mu\text{l}$ )<sup>(12)</sup>, com diagnóstico médico de leucemia mieloide aguda (LMA), submetidos ao protocolo quimioterápico IDA+ARA-C (idarrubicina e citarabina), em primeiro, segundo ou terceiro ciclos, por intermédio de infusão intravenosa periférica.

Os critérios de exclusão foram resposta afirmativa do paciente quando indagado se já havia apresentado alguma reação adversa à camomila, ou a qualquer planta da família *Asteraceae* ou *Compositae*, prescrição médica de anti-inflamatório sistêmico ou tópico, no local em que estava situada a flebite e recusa em continuar participando do estudo.

O critério para alocação do sujeito nos grupos foi realizado pela pesquisadora responsável, da seguinte forma: o primeiro paciente selecionado era automaticamente alocado no grupo experimental A, o segundo, no grupo B, o terceiro, no grupo C, o quarto, no grupo D, e o quinto, no grupo controle, tendo esse processo sido repetido até se completar 25 pacientes.

Os dados foram coletados no período de setembro a dezembro de 2005. Os pacientes que obedeceram os critérios de seleção foram alocados em cinco grupos, sendo um grupo controle. Para a intervenção, utilizou-se compressa algodoadada, no tamanho de 20 $\text{cm}^2$ , a qual era umedecida com o infuso de *C. recutita* quando a aplicação era realizada nos grupos experimentais (Tabela 1) ou com água morna, no grupo controle. Em todos os grupos, a temperatura foi fixada em 38°C.

Os gráficos que apresentam a curva dose-resposta são semilogarítmicos<sup>(10)</sup>, sendo expresso no eixo correspondente à dose o valor da concentração da droga em progressão exponencial. Portanto, neste estudo, tomou-se o cuidado de estabelecer as concentrações de doses, especificadas na Tabela 1.

Tabela 2– Distribuição dos grupos aos quais os pacientes foram alocados, segundo dosagem do infuso

Grupo	Porção (g) de capítulos florais desidratados de <i>C. recutita</i> em 400mL de água	Dose (%)	Teor de flavonoides totais (mg/mL)
A	5	1,25	0,02
B	10	2,5	0,04
C	20	5,0	0,08
D	40	10,0	0,19

Após a remoção do dispositivo venoso periférico, a compressa umedecida era aplicada sobre a flebite, evidenciada no membro superior do sujeito, três vezes ao dia (manhã, tarde e noite), de acordo com a dosagem estabelecida no grupo para o qual o paciente foi alocado, experimental A, B, C, D ou controle. Assim que se aplicava a compressa, o membro era envolvido por papel filme de PVC transparente, para que se mantivesse o calor local. O tempo de aplicação da compressa foi fixado em 20 minutos para todos os grupos, sendo trocada a cada 5 minutos. A intervenção foi aplicada somente pela pesquisadora responsável, em todos os pacientes dos grupos. Após o diagnóstico da flebite, foi registrado o horário de aplicação da primeira compressa. Houve avaliação diária do local tratado, em três momentos distintos: às 8, 13 e 19h, com o intuito de uniformizar a leitura. A intervenção foi realizada até haver o completo desaparecimento do eritema, considerado o desfecho principal.

O eritema foi escolhido como parâmetro para a avaliação da regressão do processo inflamatório, por se tratar de sinal clássico de qualquer inflamação e por ser um dado objetivo, presente em flebite de grau 2 (dor local, eritema e/ou edema), de acordo com o estadiamento proposto pela Infusion Nursing Society<sup>(11)</sup>. Dessa forma, o tempo de regressão do eritema configurou-se em parâmetro seguro para o acompanhamento da inflamação, com a vantagem de que os critérios clínicos que determinam o grau da flebite são muito bem conhecidos e identificados pelos profissionais de enfermagem, o que conferiu segurança adicional para a precisão das avaliações. Para mensurar o eritema, foi utilizado papel transparente quadriculado em centímetros, a partir do qual era calculada a área do eritema com grande precisão, permitindo a identificação de qualquer alteração na variável dependente.

Assim como o procedimento de alocação dos sujeitos nos respectivos grupos, a intervenção e a avaliação foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

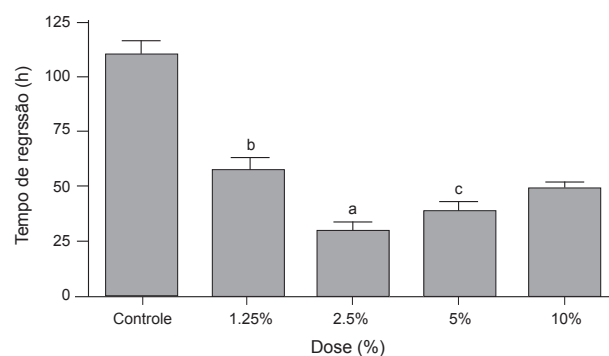
A toxicidade foi investigada por meio de avaliação visual do local da aplicação, em busca de algum sinal que indicasse qualquer reação ao infuso, bem como pesquisa de sintomas. Para a avaliação toxicológica, foi ainda aplicada compressa com a dose que apresentou melhor efeito dose-resposta em mais quatro sujeitos que tinham as mesmas características dos eleitos, mas que não estavam com flebite, obedecendo-se, desse modo, a Resolução RE nº90, de 16 de março de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), – que trata da avaliação de toxicidades de intervenção terapêutica fitoterápica – e que sugere seja a investigação de toxicidade realizada,

adicionalmente, em indivíduos sadios<sup>(3)</sup>.

A análise estatística dos resultados foi desenvolvida empregando-se a análise de variância One-way Anova, seguida do teste de comparação múltipla – teste de Bonferroni<sup>(13-14)</sup>, utilizando o software Graph Pad Prism\*, versão demo, 5.0 para Windows. O nível de significância, considerado em todos os testes, foi de 5%. O presente trabalho, enquanto projeto de pesquisa, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Parecer nº062/2004.

## Resultados

Quando realizada a comparação entre os grupos, observou-se diferença estatisticamente significativa, nos grupos que receberam o infuso nas concentrações de 2,5 e 5% (ou seja, correspondente ao teor de flavonoides totais de 0,04 e 0,08mg/mL, respectivamente) quanto ao tempo de regressão da flebite, em relação aos demais grupos (concentração de 1,25 e 10%) e ao grupo controle (Figura 1).



Legenda: a= $p < 0,001$  em relação ao controle;  $p < 0,01$  em relação a 1,25%;  $p < 0,05$  em relação a 10%;  $p > 0,05$  em relação a 5%, b= $p < 0,001$  em relação ao controle;  $p > 0,05$  em relação a 10%, c= $p < 0,001$  em relação ao controle;  $p > 0,05$  em relação a 10%. Análise estatística utilizando Anova, seguida do teste de comparação múltipla Bonferroni.

Figura 1 - Efeito das diferentes concentrações do infuso da *C.recutita* na redução de flebite em pacientes submetidos a quimioterapia intravenosa periférica

O tempo de regressão do eritema na amostra estudada variou entre 19 e 120h para diferentes concentrações de doses empregadas. O grupo, no qual foi aplicada a compressa com concentração de 2,5%, apresentou os menores tempos de regressão: 19 e 24 horas (Tabela 3). A curva dose-resposta (Figura 2) evidencia que o tempo médio de regressão da flebite foi menor para o grupo com concentração 2,5% (média=29,2h, desvio padrão=8,98), seguido do grupo com concentração de 5% (média=38,8h, desvio padrão=17,47), e maior para os grupos com concentração de 1,25% (média=57,8h, desvio padrão=11,10) e 10% (média=49,4h, desvio

\* Disponível em: <http://www.graphpad.com/demos>

padrão=4,67). O grupo controle apresentou tempo médio de 110,4h e desvio padrão de 13,15.

Tabela 3 – Tempo de regressão, em horas, da flebite, segundo os grupos de dose do infuso dos capítulos florais da *C. recutita* utilizada

Dose (%)	Tempo de regressão (horas)				
0	96	96	120	120	120
1,25	48	48	54	67	72
2,5	19	24	30	30	43
5	30	30	43	43	48
10	43	48	48	48	54

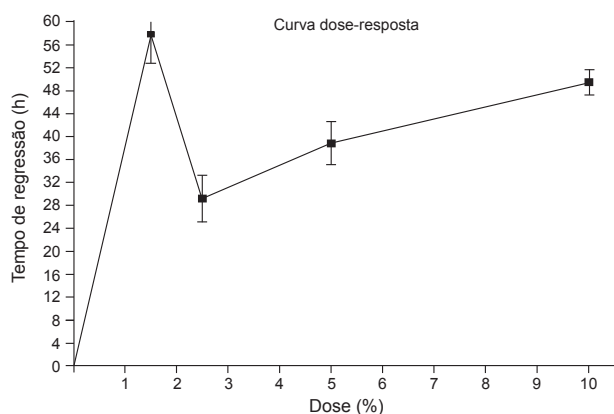


Figura 2 - Curva dose-resposta, segundo a média dos tempos de regressão, em horas, e as concentrações de 1,25, 2,5, 5 e 10%, respectivamente, do infuso dos capítulos florais da *C. recutita*, obtida por meio de Anova com pós-teste de Bonferroni

Quanto à ocorrência de toxicidade, houve relato de prurido de intensidade moderada a severa em todo o antebraço esquerdo de um dos pacientes alocados no grupo experimental C, cuja compressa fora aplicada na face anterior do antebraço. Pela expansão do prurido, esse poderia ter sido ocasionado pelo filme PVC transparente, empregado em toda área do antebraço. O sujeito foi encaminhado à equipe médica, medicado com anti-histamínico, apresentou regressão total do prurido em duas horas e a continuidade da terapia do local deu-se pela compressa com água morna a 38°C, até a regressão completa do eritema.

Em relação à avaliação de toxicidade realizada nos sujeitos que não apresentavam flebite (n=4), não houve manifestação de reação de hipersensibilidade, nem relato de ardência, prurido ou qualquer outro sintoma relacionado a possível hipersensibilidade à droga.

## Discussão

É fundamental que se determine o teor de flavonoides totais quando se avalia a qualidade de uma planta, especialmente em estudos utilizando flavonoides para fins terapêuticos<sup>(15)</sup>. Testes com cerca de 100 amostras,

oriundas de 12 variedades de camomila, cultivadas em idênticas condições, apresentaram teor de flavonoides variando de 1,0 a 2,6%, sendo que outras vinte amostras, de origens diferentes, mostraram valores entre 0,3 e 3,0% de flavonoides totais<sup>(15)</sup>. A amostra utilizada neste estudo apresentou 2,5% m/m de flavonoides totais, corroborando resultados previamente encontrados. Quanto ao teor de  $\alpha$ -bisabolol no óleo essencial, o valor identificado na amostra (10,9% m/m) superou o preconizado na literatura, de acordo com a temperatura utilizada, que é de 7%<sup>(15)</sup>. A análise qualitativa dos princípios ativos da planta confirmou os dados disponíveis na literatura acerca da composição química de *C. recutita* em que são descritos terpenos ( $\alpha$ -bisabolol, óxido de bisabolol A e B, camazuleno e sesquiterpenos), flavonoides (apigenina-7-glucosídeo, luteolina, quercetina), cumarinas (umbeliferona) e esteroides<sup>(16)</sup>. Cabe lembrar que tais constituintes, terpenos, esteroides e sesquiterpenos, exercem atividade anti-inflamatória, geralmente inibindo a via clássica do sistema de complemento, interferindo, por sua vez, no metabolismo do ácido araquidônico<sup>(17)</sup>.

Em relação à fase clínica do estudo, verifica-se, no que se refere aos sujeitos que participaram deste estudo, que os grupos foram comparáveis, uma vez que os principais fatores de confusão, tais como idade, sexo, leucograma e patologia de base, eram semelhantes. Dos 25 pacientes estudados, identificou-se que aqueles pertencentes ao grupo A (dose 1,25%) obtiveram maior tempo de regressão do processo inflamatório (variação: 48–72h), enquanto aqueles alocados nos grupos B e C obtiveram menor tempo de regressão (variação: 19–48h). O grupo D apresentou maior tempo de regressão que os grupos B e C, porque, apesar de sua dosagem ser maior – 40 g de capítulos florais de *C. recutita* – a quantidade de solvente não permitia o umedecimento completo da compressa. No entanto, não houve necessidade de ajustar a quantidade de solvente, porquanto as doses inferiores já haviam demonstrado excelente efeito quanto ao tempo de regressão do processo inflamatório.

Outros estudos clínicos confirmaram o efeito anti-inflamatório da *C. recutita* em radiodermatites, por meio da utilização de extrato de camomila na forma farmacêutica de pomada (Kamilosan®)<sup>(18)</sup>, em mucosite, por meio de solução oral (Kamilosan® Solução Oral)<sup>(19)</sup>, em dermatite de contato e eczema, por meio de extrato etanólico<sup>(20-21)</sup>, havendo, inclusive, resultados de eficácia superior quando comparado a anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais<sup>(21)</sup>. Pesquisadores<sup>(22)</sup> avaliaram a eficácia do infuso de plantas medicinais (camomila, sálvia e calêndula), para aplicação tópica, no tratamento da síndrome de mãos e pés, oriunda da infusão intravenosa de capecitabina,

quimioterápico antineoplásico, em pacientes portadores de câncer de mama. A amostra foi composta por 11 pacientes que imergiram no infuso, diariamente, mãos e pés. Em todos os casos houve regressão significativa do processo inflamatório.

Quanto à dose, a literatura preconiza, para uso externo, em compressas, concentração de 3 a 10%<sup>(23-24)</sup>. No entanto, observou-se que, com a concentração de 2,5%, o resultado foi tão satisfatório quanto com a concentração de 5%, obtendo-se, inclusive, em dois dos pacientes eleitos, o menor tempo de regressão do processo inflamatório, 19 e 24h. Ambas as concentrações apresentaram resultados estatisticamente significativos quando comparadas entre si ( $p < 0,05$ ) e com o grupo controle ( $p < 0,001$ ). No entanto, quando comparadas com as demais concentrações de 1,25 e 10%, a dose de 2,5% apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), enquanto a dose de 5% não apresentou diferença estatisticamente significativa com as demais doses.

Por isso, optou-se por eleger, como dose padrão para este estudo, o infuso dos capítulos florais de *C.recutita* na concentração de 2,5% (10g/400 mL), embora a literatura preconize que, para compressas, sejam utilizadas concentrações entre 3 e 10%. Sugere-se que essa pequena diferença, de -0,5%, entre o resultado obtido na curva dose-resposta e a concentração preconizada pela literatura (mínima de 3%) pode ser atribuída à excelente qualidade da amostra testada, de procedência brasileira. Além disso, vale ressaltar que a própria literatura apresenta diversas variações em termos de definições de quantidades, inclusive em relação a unidades de medidas. A Farmacopeia Americana, por exemplo, indica para uso externo a utilização de duas colheres de sobremesa, o que equivale, aproximadamente, a 6g de capítulos florais seco da *C.recutita* em 250mL de água<sup>(25)</sup>, ou seja, 2,4% que é basicamente a mesma dose padrão que foi encontrada nessa fase da pesquisa. Ressalta, igualmente, que as concentrações de 3 a 10% são indicadas para manipulação de pomadas e géis.

É ainda importante destacar que, ao se utilizar menor quantidade de gramas dos capítulos florais, com melhores resultados em termos de tempo para a regressão da flebite, conseqüentemente é gerada relação custo/benefício melhor e, portanto, com mais vantagem para o consumidor, pela evidente economia do recurso principal.

Ressalta-se, ainda, que houve relato de prurido em um dos pacientes alocados no grupo experimental C, cuja concentração do infuso era de 5%. A reação de hipersensibilidade relatada – prurido – ocorreu em todo o antebraço esquerdo do sujeito participante da pesquisa, que a classificou como de moderada a intensa quando

questionado pela pesquisadora quanto à intensidade do prurido, embora a compressa tenha sido aplicada apenas na face anterior do terço médio do antebraço esquerdo. Quanto a esse episódio, embora bastante raras as reações alérgicas à *C.recutita*, essas podem acontecer, tanto que um dos critérios de exclusão prévio da pesquisa foi exatamente resposta afirmativa do paciente a alguma reação adversa à camomila, ou a qualquer planta da família *Asteraceae* ou *Compositae*.

Importante elucidar que os locais nos quais foram aplicadas as compressas, tanto nos grupos experimentais quanto no grupo de controle de toxicidade, continuaram a ser avaliados, adicionalmente, por mais dois dias após a aplicação, para a investigação de sinais e sintomas de toxicidade tardios, o que não se verificou em nenhum dos outros sujeitos que aceitaram participar da pesquisa. Quanto ao caso de prurido apresentado em um dos sujeitos da amostra, houve a regressão do sintoma em 72 horas, sem necessidade de qualquer intervenção medicamentosa.

## Conclusão

A padronização de matérias-primas vegetais, desde a seleção da espécie, sementeira, cultivo, colheita, secagem, armazenamento e avaliação da qualidade é de fundamental importância principalmente se sua utilização possui finalidade terapêutica, como foi o caso desta pesquisa.

Por meio dos resultados obtidos, foi possível inferir, considerando um  $\alpha$  de 5%, que o infuso da *C.recutita* apresenta toxicidade mínima ou quase nula em relação à aplicação tópica. Ressalta-se, ainda, que o presente estudo demonstrou que a concentração de 2,5%, para o infuso dos capítulos florais da *C.recutita*, quando aplicada com finalidade anti-inflamatória para flebites decorrentes de infusão intravenosa periférica de quimioterapia, é tão eficaz quanto a concentração sugerida pela literatura, 3 a 10%.

Esta pesquisa contribui para a inovação da prática clínica em enfermagem, uma vez que sugere alternativa para o tratamento de flebites decorrentes de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica. Ademais, fornece subsídios teóricos para o percurso metodológico a ser adotado, quando se almeja a utilização clínica de fitoterápicos.

## Referências

1. Machado AF, Pedreira MLG, Chaud MN. Adverse events related to the use of peripheral intravenous catheters in

- children according to dressing regimens. Rev Latino-am Enfermagem. Maio-junho 2008; 16(3):362-7.
2. Reis PED, Capucho CR, Vasques CI, Carvalho EC. Efeitos adversos identificados em local de infusão intravenosa periférica por drogas quimioterápicas. Cienc Enferm. 2008; 14(2):55-64.
  3. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN 197/1997 [acesso em: 23 setembro 2009]. Disponível em: <http://www.portalcofen.gov.br/2007/materias.asp?ArticleID=7041>
  4. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 90, de 18 de março de 2004. Determina publicação do "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos". Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF): Imprensa Oficial; março 2004. Seção 1.
  5. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília (DF): Imprensa Oficial; março 2004. Seção 1.
  6. Farmacopéia Brasileira. 4a. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. Parte 2, Fascículo 1.
  7. . United States Pharmacopeia (USP) 28. 28ª. ed. Rockville:United State Convention; 2005.
  8. Dowd LE. Spectrophotometric Determination of Quercetin. Anal Chem 1959; 31(7):1184-7.
  9. Jay M, Gonnet J, Wollenweber E, Voirin B. Sur L'analyse. Qualitative des Aglycones Flavoniques dans Une Optique Chimiotaxinomique. Phytochemistry 1975; 14:1605-12.
  10. Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacodinâmica e a quantificação da droga. In: Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacologia integrada. 2ª ed. Barueri (SP): Manole; 2004. p. 57-68.
  11. Infusion Nursing Society. Infusion Nursing Standards of Practice. J Infusion Nurs. 2006; 29(1):S58-60.
  12. Coutinho V, Coutinho MA. Análise do exame hematológico. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini P. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo (SP): Atheneu; 2001. p. 1081.
  13. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3ª ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994.
  14. Hamilton LC. Statistics with STATA. Califórnia: Thomson – Brooks/Cole; 2004.
  15. Franke R, Schilcher H. Chamomile: industrial profiles. New York (NY): Taylor and Francis Group; 2005.
  16. Szelenyi IO, Thiemer K. Pharmacological experiments with compounds of chamomile: Experimental studies of the ulcerprotective effect of chamomile. Planta Med. 1979, 35: 218-27.
  17. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia para as ciências da saúde. 4ª ed. São Paulo(SP): Manole; 2002.
  18. Maiche AG, Grohn P, Maki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. Acta Oncol. 1991;30(3):395-6.
  19. Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. J Prosthet Dent. 1991;66(3):361-9.
  20. Santoro M. Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite das fraldas – estudo multicêntrico. Rev Paul Pediatr. 1998;16(2):69-76.
  21. Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wenzler R, Rauhut K, et al. Vergleichende prüfung von Kamillosan® Creme gegenüber steroidalen (0,25% Hydrocortison, 0,75% Fluocortinbutylester) und nichtsteroidalen (5% Bufexamac) externa in der erhaltungstherapie von ekzemerkrankungen. Z Hautkr 1985;60(3):270-7.
  22. Kern E, Schmidinger M, Locker GJ, Kopp B. Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):337-42.
  23. Blumenthal, M. The complete german commission E monographs – therapeutic guide to herbal medicines. Boston: American Botanical Council; 1998.
  24. WHO. WHO monographs on selected medicinal plants. Genebra: World Health Organization; 1999.
  25. PDR for herbal medicines. 2ª ed. Montvale: Medical Economics Company; 2000.

Recebido: 7.10.2009

Aceito: 24.5.2010

### Como citar este artigo:

Reis PED, Carvalho EC, Bueno PCP, Bastos JK. Aplicação clínica da *Chamomilla recutita* em flebitis: estudo de curva dose-resposta. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. jan-fev 2011 [acesso em: / / ];19(1):[08 telas]. Disponível em: \_\_\_\_\_

URL

dia

mês abreviado com ponto

ano