DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE GEL TÓPICO CONTENDO EXTRATOS GLICÓLICOS DE *MATRICARIA RECUTITA* L. E *SAMBUCUS NIGRA* L. COM POTENCIAL APLICAÇÃO EM RADIODERMITE

Larissa Fernandes dos Santos (IC) e Bruno Batista da Silva (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

Este estudo teve como objetivo desenvolver um gel tópico contendo extratos glicólicos de *Matricaria recutita* L. (camomila) e *Sambucus nigra* L. (sabugueiro) e avaliar sua estabilidade físico-química, com vistas à potencial aplicação no cuidado da radiodermite, efeito adverso cutâneo frequente da radioterapia que pode comprometer a integridade da pele e a continuidade do tratamento oncológico. A formulação, composta por Hostacerin® SAF, manteiga de karité, triglicerídeos de cadeia média, pantenol, glicerina, extratos glicólicos de camomila e de sabugueiro, fenoxietanol e EDTA dissódico, foi submetida a estudo de estabilidade segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em cinco condições de armazenamento (ambiente com luz, ambiente sem luz, geladeira, estufa e temperaturas elevadas), ao longo de 90 dias, complementado por estudo acelerado e pelo modelo cinético de Arrhenius demonstrado em quatro condições (ambiente com luz, ambiente sem luz, geladeira, estufa e temperatura elevada). Foram determinados pH, densidade, espalhabilidade e estabilidade física por centrifugação, e a amostra ativa foi comparada a uma formulação branco. A formulação apresentou estabilidade física satisfatória, sem separação de fases após centrifugação em nenhuma das condições avaliadas, e espalhabilidade superior à do branco (44 a 50 mm e 40 a 45 mm, respectivamente). Temperaturas extremas provocaram alterações organolépticas, como ressecamento em estufa e aumento de rigidez em geladeira, sem tendência de alcalinização progressiva do pH. Conclui-se que a formulação apresenta viabilidade tecnológica preliminar e constitui etapa inicial do desenvolvimento de um produto fitoterápico tópico; os resultados, contudo, ainda não permitem inferências sobre sua eficácia clínica no manejo da radiodermite.

Palavras-chave: Radiodermite. Fitoterapia. Estabilidade.

ABSTRACT

This study aimed to develop a topical gel containing glycolic extracts of *Matricaria recutita* L. (chamomile) and *Sambucus nigra* L. (elderberry) and to evaluate its physicochemical stability, with a view to its potential use in the care of radiation dermatitis, a frequent cutaneous adverse effect of radiotherapy that may compromise skin integrity and the continuity of cancer treatment. The formulation, composed of Hostacerin® SAF, shea butter, medium-chain triglycerides, panthenol, glycerin, glycolic extracts of chamomile and elderberry, phenoxyethanol and disodium EDTA, underwent a stability study according to the Cosmetic Products Stability Guide of the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), under five storage conditions (room temperature with light, room temperature without light, refrigerator, oven and elevated temperatures), over 90 days, complemented by an accelerated study and the Arrhenius kinetic model. pH, density, spreadability and physical stability by centrifugation were determined, and the active sample was compared with a blank formulation. The formulation showed satisfactory physical stability, with no phase separation after centrifugation under any of the conditions evaluated, and higher spreadability than the blank (44 to 50 mm and 40 to 45 mm, respectively). Extreme temperatures caused organoleptic changes, such as drying in the oven and increased rigidity in the refrigerator, with no trend toward progressive pH alkalinization. The formulation therefore shows preliminary technological feasibility and represents an initial stage in the development of a topical phytotherapeutic product; however, the results do not yet allow any inference about its clinical efficacy in the management of radiation dermatitis.

Keywords: Radiation dermatitis. Phytotherapy. Stability.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública, com elevada incidência mundial. Entre as modalidades terapêuticas empregadas no tratamento das neoplasias malignas, a radioterapia ocupa papel relevante, podendo ser utilizada isoladamente ou associada a outras estratégias. Apesar dos avanços tecnológicos que permitem maior precisão na administração da radiação, tecidos sadios localizados na região irradiada também podem ser afetados. Entre os efeitos adversos resultantes, destacam-se as alterações cutâneas decorrentes da exposição à radiação, denominadas radiodermite (Bolderston *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2020).

A radiodermite compromete a integridade da pele e apresenta intensidade variável, desde eritema e ressecamento até descamação e lesões mais graves. Essas manifestações podem causar dor, desconforto e prejuízo à qualidade de vida e, nos casos mais intensos, exigir cuidados específicos e interferir na continuidade do tratamento (Iacovelli *et al.*, 2020; Rosenthal; Israilevich; Moy, 2019). Embora existam diferentes estratégias para a prevenção e o manejo dessas reações, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas apontam resultados heterogêneos entre as intervenções tópicas, o que evidencia a necessidade de novas investigações sobre formulações destinadas ao cuidado da pele durante a radioterapia (Bolderston *et al.*, 2006; Rosenthal; Israilevich; Moy, 2019).

Nesse contexto, produtos de origem vegetal despertam interesse por conterem compostos bioativos, especialmente flavonoides e outros compostos fenólicos, associados a propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Entre as espécies investigadas estão *Matricaria recutita* L. e *Sambucus nigra* L., que apresentam composição fitoquímica diversificada e evidências experimentais de atividades de interesse para aplicações cutâneas (Lin *et al.*, 2019; McKay; Blumberg, 2006; Srivastava; Shankar; Gupta, 2010).

A camomila (*M. recutita*) contém flavonoides, terpenoides e outros constituintes bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias descritas, além de ampla utilização tradicional e de investigação em modelos relacionados à saúde da pele (McKay; Blumberg, 2006; Srivastava; Shankar; Gupta, 2010). O sabugueiro (*S. nigra*), por sua vez, contém compostos fenólicos, flavonoides e

antocianinas, associados principalmente à atividade antioxidante. Em modelo experimental com queratinócitos humanos expostos à radiação ultravioleta B (UVB), Lin *et al.* (2019) observaram redução do estresse oxidativo e modulação de respostas inflamatórias. Embora esse modelo não corresponda diretamente à radiação ionizante empregada na radioterapia, seus resultados fundamentam a investigação do potencial da espécie no cuidado cutâneo.

A incorporação de extratos vegetais em formulações tópicas requer, entretanto, um sistema farmacotécnico capaz de veicular os componentes de interesse e de manter características adequadas à aplicação. Os géis constituem uma alternativa nesse sentido, por formarem sistemas semissólidos com propriedades favoráveis de aplicação e espalhamento. Além disso, deve-se considerar a estabilidade da formulação, pois fatores como temperatura, luz e umidade podem provocar alterações físicas ou químicas durante o armazenamento. Essa avaliação é especialmente relevante para produtos com extratos vegetais, devido à complexidade de sua composição e à possibilidade de alteração de seus constituintes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004).

Parâmetros como aspecto, cor, odor, homogeneidade, pH, densidade, espalhabilidade e estabilidade física permitem acompanhar o comportamento da formulação e identificar alterações decorrentes das condições de armazenamento. Estudos acelerados e modelos cinéticos, como o de Arrhenius, complementam essa avaliação ao fornecer informações sobre a influência da temperatura na estabilidade do sistema (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004).

Diante da necessidade de ampliar as investigações sobre formulações destinadas ao cuidado da pele submetida à radioterapia e do potencial biológico descrito para *M. recutita* e *S. nigra*, torna-se pertinente avaliar um gel contendo seus extratos glicólicos. Assim, o presente estudo teve como objetivo desenvolver essa formulação e avaliar sua estabilidade físico-química sob diferentes condições de armazenamento, considerando parâmetros organolépticos, físico-químicos e a estabilidade física por centrifugação. Adicionalmente, buscou-se analisar seu comportamento por meio de estudo acelerado e do modelo cinético de Arrhenius, de modo a contribuir para sua caracterização preliminar e para futuras investigações sobre a segurança e a eficácia da preparação.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Radioterapia, efeitos cutâneos e mecanismos envolvidos na radiodermite

A radioterapia utiliza radiação ionizante para produzir danos celulares capazes de comprometer a proliferação das células neoplásicas. Embora o planejamento busque concentrar a maior dose possível no tumor e reduzir a exposição dos tecidos sadios, a proximidade anatômica pode levar à irradiação de estruturas normais. A pele, frequentemente incluída no campo de tratamento ou próxima a ele, é particularmente suscetível, devido à renovação contínua da epiderme, que depende da proliferação e da diferenciação dos queratinócitos basais (Bolderston *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2020).

A resposta cutânea depende da dose total acumulada, do fracionamento, do volume irradiado, da localização anatômica e de características individuais. A exposição repetida pode comprometer não apenas a epiderme, mas também a derme, os vasos sanguíneos e a matriz extracelular, prejudicando o reparo tecidual e contribuindo para a persistência das alterações após o tratamento. Os efeitos podem ser agudos, quando ocorrem durante a radioterapia e nas semanas seguintes, ou tardios, quando se manifestam meses ou anos depois, sob a forma de fibrose, alterações vasculares, atrofia e modificações persistentes da pigmentação (Iacovelli *et al.*, 2020).

A radiação atua sobre os tecidos por mecanismos diretos e indiretos. No mecanismo direto, interage com moléculas celulares e causa alterações estruturais, especialmente no DNA. No indireto, ioniza moléculas de água e desencadeia reações que levam à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de outras espécies altamente reativas. Quando a produção dessas espécies excede a capacidade de neutralização dos sistemas antioxidantes, instala-se o estresse oxidativo (Yang *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo pode danificar lipídios, proteínas e DNA, comprometendo a integridade das membranas, a função celular e a regeneração do tecido. Na pele, o dano aos queratinócitos reduz a reposição celular e prejudica a função de barreira, contribuindo para manifestações como eritema, ressecamento e descamação. Paralelamente, a radiação ativa vias de sinalização e estimula a produção de

mediadores inflamatórios, o que favorece o recrutamento celular e as alterações vasculares no tecido irradiado (Yang *et al.*, 2020).

A radiodermite resulta, portanto, da interação de múltiplos processos — dano celular, estresse oxidativo, inflamação, alterações vasculares e comprometimento da regeneração tecidual. Essa complexidade explica a variabilidade das manifestações clínicas e a dificuldade de estabelecer uma única estratégia capaz de prevenir ou controlar todas as suas formas. A participação do estresse oxidativo, em particular, fundamenta o interesse por substâncias com propriedades antioxidantes, incluindo compostos vegetais presentes em *M. recutita* e *S. nigra*, como potenciais componentes de formulações destinadas ao cuidado da pele irradiada.

2.1 Matricaria recutita L.

Matricaria recutita L., também denominada *Matricaria chamomilla* L. ou *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, pertence à família Asteraceae e é conhecida popularmente como camomila. A espécie tem longa história de uso tradicional e é amplamente investigada quanto à sua composição química e às suas propriedades biológicas (McKay; Blumberg, 2006; Srivastava; Shankar; Gupta, 2010).

As flores da camomila apresentam composição fitoquímica diversificada, com diferentes classes de metabólitos secundários, entre os quais flavonoides, terpenoides, compostos fenólicos e cumarinas. Entre os flavonoides destacam-se apigenina, quercetina, patuletina e luteolina; o óleo essencial, por sua vez, contém α-bisabolol, seus óxidos e azulenos, como o camazuleno (McKay; Blumberg, 2006).

Essa diversidade de constituintes explica o interesse farmacológico pela espécie, uma vez que diferentes componentes podem apresentar atividades biológicas distintas e, em alguns casos, mecanismos complementares. Por isso, extratos da planta têm sido investigados em modelos experimentais de processos inflamatórios, estresse oxidativo e alterações cutâneas.

Os flavonoides constituem um grupo particularmente relevante. A apigenina, por exemplo, tem sido amplamente investigada quanto à modulação de processos inflamatórios, e outros flavonoides da espécie apresentam capacidade antioxidante, o que reforça o interesse pela camomila em estudos sobre mecanismos associados à produção de espécies reativas (McKay; Blumberg, 2006; Sánchez; González-Burgos; Gómez-Serranillos, 2022). Os terpenoides também se destacam:

o α-bisabolol e seus óxidos são constituintes característicos do óleo essencial obtido das flores, assim como o camazuleno, e são investigados principalmente por suas propriedades anti-inflamatórias (McKay; Blumberg, 2006).

A atividade antioxidante da camomila foi descrita em diferentes modelos experimentais e está relacionada à presença de compostos fenólicos e flavonoides capazes de neutralizar espécies reativas. Essa atividade, entretanto, pode variar conforme a parte vegetal utilizada, o método de extração, o solvente, a concentração dos constituintes e as condições experimentais (Sánchez; González-Burgos; Gómez-Serranillos, 2022).

A atividade anti-inflamatória é outro aspecto relevante da espécie. Estudos experimentais indicam que diferentes constituintes da camomila podem interferir em vias da resposta inflamatória. Revisões da literatura descrevem evidências de atividades anti-inflamatória e antioxidante, mas ressaltam que a força dessas evidências varia conforme o tipo de estudo e que resultados experimentais não devem ser interpretados como comprovação de eficácia clínica (Sánchez; González-Burgos; Gómez-Serranillos, 2022; Srivastava; Shankar; Gupta, 2010).

O uso tradicional da camomila em afecções da pele e a presença de compostos antioxidantes e anti-inflamatórios fundamentam sua investigação em preparações de aplicação cutânea. A escolha da espécie para uma formulação dermatológica, contudo, exige considerar também a estabilidade de seus constituintes e a capacidade do veículo de manter características adequadas durante o armazenamento. Assim, incorporar o extrato de *M. recutita* a uma formulação tópica permite investigar não apenas o potencial de seus constituintes, mas também o comportamento destes no sistema farmacotécnico, o que torna o estudo de estabilidade uma etapa indispensável.

2.2 Sambucus nigra L.

Sambucus nigra L., conhecida popularmente como sabugueiro, é uma espécie do gênero *Sambucus* cujas diferentes partes são utilizadas tradicionalmente. Seus frutos apresentam quantidade significativa de compostos fenólicos, incluindo antocianinas e flavonoides, aos quais se atribuem diferentes atividades biológicas descritas na literatura.

A capacidade antioxidante desses compostos fenólicos é uma das principais razões do interesse científico pela espécie. Sua concentração, no entanto, pode variar de acordo com a variedade vegetal, a parte utilizada, as condições de cultivo, o grau de maturação e o método de extração. Embora a atividade antioxidante do sabugueiro tenha sido demonstrada em diferentes modelos experimentais — o que é relevante para processos em que o estresse oxidativo tem papel fisiopatológico —, assim como no caso da camomila, resultados obtidos *in vitro* não podem ser interpretados diretamente como eficácia terapêutica em seres humanos.

Lin *et al.* (2019) investigaram os efeitos de extrato de *S. nigra* em queratinócitos humanos submetidos à radiação UVB e observaram redução da geração de EROs e alterações em vias relacionadas à resposta inflamatória e ao estresse oxidativo, envolvendo as vias Nrf2/HO-1, MAPK/AP-1 e NF-κB. Esses achados demonstram o potencial do extrato para modular respostas celulares associadas ao dano induzido pela radiação UVB. Contudo, a radiação ultravioleta utilizada nesse modelo difere da radiação ionizante empregada na radioterapia; por isso, os resultados fundamentam a investigação da espécie em modelos de proteção cutânea, mas não comprovam sua eficácia na prevenção ou no tratamento da radiodermite.

A presença de compostos antioxidantes e a capacidade de modular respostas inflamatórias tornam *S. nigra* uma espécie de interesse para formulações tópicas, e sua associação com *M. recutita* pode ser investigada como estratégia para reunir diferentes fontes de compostos bioativos em uma mesma preparação. Essa associação, entretanto, não garante maior atividade biológica: a interação entre os componentes, o tipo de veículo, o pH, a concentração dos extratos e as condições de armazenamento influenciam as características finais do produto. Por esse motivo, o desenvolvimento farmacotécnico é fundamental para verificar se a combinação selecionada resulta em uma preparação fisicamente adequada e estável.

2.3 Produtos naturais, géis e estabilidade físico-química de formulações tópicas

O desenvolvimento de formulações tópicas com extratos vegetais integra o conhecimento farmacognóstico das matérias-primas à obtenção de uma preparação com características farmacotécnicas adequadas. Enquanto a atividade biológica dos

extratos depende de sua composição química, o desempenho da formulação depende também da interação desses constituintes com os componentes do veículo. Essa relação é particularmente relevante para produtos vegetais, dada a complexidade química dos extratos e a presença de substâncias com diferentes sensibilidades à luz, à temperatura, à oxidação e a variações de pH.

A escolha do veículo influencia propriedades como viscosidade, espalhabilidade, liberação dos componentes, sensorial e estabilidade. Os géis são sistemas semissólidos nos quais uma fase líquida é estruturada por um agente gelificante, com propriedades intermediárias entre as de líquidos e de sólidos. Em aplicações tópicas, busca-se equilíbrio entre consistência e espalhabilidade, de acordo com a finalidade da formulação. A compatibilidade entre os componentes do gel e os extratos vegetais também é fundamental, pois variações de pH, temperatura ou concentração podem modificar a estrutura do sistema e alterar viscosidade, espalhabilidade e homogeneidade, ou provocar separação de fases.

O pH é um parâmetro importante, pois influencia a compatibilidade da formulação com a pele, a ionização de determinados componentes e a estabilidade do sistema. Alterações desse parâmetro durante o armazenamento podem decorrer de interações entre os constituintes ou de processos de degradação, razão pela qual formulações com extratos vegetais devem ser acompanhadas por avaliações físico-químicas periódicas.

A estabilidade corresponde à capacidade de uma formulação manter suas características dentro de limites previamente estabelecidos, durante determinado período e sob condições específicas de armazenamento. Em preparações tópicas, sua avaliação pode envolver aspectos físicos, químicos, microbiológicos e organolépticos. Entre os fatores extrínsecos que a afetam estão temperatura, luz, umidade e oxigênio; entre os intrínsecos, composição, pH e interações entre os componentes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004).

Em formulações semissólidas, a avaliação organoléptica permite identificar alterações de cor, odor, aspecto e homogeneidade, e o aparecimento de água, o ressecamento ou a separação de fases podem indicar modificações na estrutura do sistema. A densidade é um parâmetro complementar, pois suas variações podem refletir alterações de composição, perda ou incorporação de água e mudanças

físicas, devendo ser interpretada em conjunto com os demais resultados. A centrifugação, por sua vez, submete a formulação a uma condição de estresse que favorece a manifestação de instabilidades, como a separação de fases, cuja ausência é um indicativo favorável de estabilidade física nas condições avaliadas. Já a espalhabilidade, monitorada ao longo do armazenamento, verifica a manutenção da capacidade de distribuição da formulação sobre uma superfície; suas alterações podem refletir modificações na estrutura do gel e interferir na aplicação (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004).

A avaliação conjunta desses parâmetros representa melhor o comportamento da formulação do que a análise isolada de uma única variável. Alterações de pH, densidade, espalhabilidade, homogeneidade ou aspecto devem, portanto, ser interpretadas de forma integrada, considerando a manutenção das características físico-químicas e da qualidade da preparação ao longo do armazenamento.

Os estudos acelerados de estabilidade empregam condições mais severas que as do armazenamento habitual, especialmente temperaturas elevadas, a fim de antecipar a manifestação de alterações e obter informações preliminares sobre o comportamento da formulação em menor tempo. A temperatura influencia a velocidade de diversos processos físicos e químicos e, em muitos sistemas, seu aumento acelera reações de degradação. Para formulações com extratos vegetais, essa avaliação é relevante devido às diferentes sensibilidades dos constituintes à temperatura, à luz e à oxidação e às possíveis alterações na estrutura do sistema gelificado. As condições empregadas, porém, devem considerar as características do produto, pois condições excessivamente severas podem induzir alterações que não ocorreriam no armazenamento usual; por isso, seus resultados devem ser interpretados em conjunto com os demais dados experimentais (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004).

A influência da temperatura sobre a velocidade de determinadas reações químicas pode ser descrita pela equação de Arrhenius (Equação 1):

$$k = A \cdot e^{-Ea/RT} \quad (1)$$

em que k é a constante de velocidade da reação, A é o fator pré-exponencial, Ea é a energia de ativação, R é a constante universal dos gases e T é a temperatura absoluta, em kelvin.

A partir de valores obtidos em diferentes temperaturas, o modelo permite avaliar a relação entre a velocidade do processo estudado e a temperatura e estimar o comportamento de determinada característica da formulação em condições não avaliadas experimentalmente, desde que atendidas as premissas de sua aplicação. O modelo de Arrhenius, entretanto, não substitui os estudos experimentais, pois a confiabilidade das estimativas depende da adequação do modelo aos dados e da manutenção de um mesmo mecanismo de degradação nas diferentes temperaturas. Aplicado a formulações com extratos vegetais, ele complementa os resultados experimentais e amplia a compreensão sobre o comportamento da preparação durante o armazenamento.

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo experimental, de caráter aplicado, voltado ao desenvolvimento farmacotécnico e à avaliação da estabilidade físico-química de uma formulação tópica em gel contendo extratos glicólicos de *M. recutita* e *S. nigra*. O estudo compreendeu o preparo da formulação, sua caracterização organoléptica e físico-química e a avaliação de sua estabilidade sob diferentes condições de armazenamento. A investigação teve caráter preliminar e não incluiu avaliações clínicas de eficácia nem estudos em pacientes com radiodermite; seus resultados foram utilizados para verificar a adequação físico-química da formulação e fornecer subsídios para investigações futuras.

3.2 Materiais e desenvolvimento da formulação

Os extratos glicólicos de *M. recutita* e *S. nigra* foram incorporados a uma base semissólida composta por Hostacerin® SAF, manteiga de karité, triglicerídeos de cadeia média (TCM), pantenol, glicerina, fenoxietanol, EDTA dissódico e água purificada, com trietanolamina para ajuste do pH. A composição da formulação é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Composição da formulação em gel

Componente	Concentração (%)
Hostacerin® SAF	6
Manteiga de karité	3
Triglicerídeos de cadeia média (TCM)	5
Pantenol	5
Extrato glicólico de *Matricaria recutita* L.	5
Extrato glicólico de *Sambucus nigra* L.	2,5
Glicerina	5
Fenoxietanol	1
EDTA dissódico	0,1
Água purificada	q.s.p. 100
Trietanolamina	q.s. pH 5,5–6,0

Fonte: elaborado pela autora (2026).

Diferentemente da proposta inicial, que previa um sistema nanoestruturado, a formulação avaliada foi obtida pela incorporação direta dos extratos glicólicos à base

gel, sem uso de nanopartículas. Os componentes foram incorporados nas concentrações indicadas e homogeneizados até a obtenção de um sistema visualmente uniforme. O pH foi ajustado com trietanolamina para a faixa de 5,5–6,0 e, após o preparo, o gel foi acondicionado em recipientes adequados às avaliações.

3.3 Estudo de estabilidade e parâmetros avaliados

A estabilidade da formulação foi acompanhada por avaliações organolépticas e físico-químicas: aspecto, cor, odor, homogeneidade, pH, densidade, espalhabilidade e estabilidade física por centrifugação.

Os parâmetros organolépticos foram avaliados por inspeção visual, verificando-se a manutenção das características da preparação e a ocorrência de alterações perceptíveis. O pH foi determinado por método potenciométrico. A densidade foi obtida com picnômetro previamente pesado, tomando-se como referência a massa do picnômetro vazio (49,91 g) e contendo água (74,94 g). A espalhabilidade foi determinada pela aplicação de pressão por meio de placas sobrepostas, com o diâmetro de espalhamento expresso em milímetros. A estabilidade física foi avaliada por centrifugação, verificando-se a presença ou ausência de separação de fases; a ausência de separação foi considerada indicativa de estabilidade física nas condições avaliadas.

As amostras foram armazenadas em ambiente com luz, ambiente sem luz, estufa e geladeira, de modo a avaliar a influência da temperatura e da exposição à luz sobre as características da formulação. Quando aplicável, uma formulação branco foi utilizada como referência. As avaliações foram realizadas periodicamente, permitindo comparar os parâmetros entre as diferentes condições e períodos de armazenamento.

3.4 Estudo acelerado de estabilidade

O estudo acelerado foi conduzido durante 90 dias, de acordo com as orientações do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004). Nesse período, foram acompanhados os mesmos parâmetros descritos anteriormente — aspecto, cor, odor, homogeneidade, pH, densidade, espalhabilidade e estabilidade física por centrifugação —, e os

resultados foram comparados entre períodos e condições para identificar possíveis alterações nas características da formulação.

3.5 Aplicação do modelo cinético de Arrhenius

A influência da temperatura sobre a estabilidade foi avaliada adicionalmente pelo modelo cinético de Arrhenius (Equação 1), com base nos dados obtidos nas diferentes condições de temperatura durante 30 dias. O modelo foi utilizado para relacionar a velocidade das alterações observadas à temperatura e estimar o comportamento da formulação em condições não avaliadas experimentalmente, e seus resultados foram interpretados em conjunto com os demais parâmetros de estabilidade.

3.6 Tratamento dos dados

Os dados foram organizados por condição de armazenamento e período de análise. Para os parâmetros quantitativos (pH, densidade e espalhabilidade), foram considerados os valores obtidos em cada período, de modo a acompanhar suas variações. Os parâmetros qualitativos foram comparados quanto às alterações observadas, e a estabilidade física foi classificada pela presença ou ausência de separação de fases. Os resultados foram organizados em tabelas e gráficos e utilizados para interpretar o comportamento da formulação nas diferentes condições de armazenamento.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenvolvimento e caracterização inicial da formulação

A formulação desenvolvida consistiu em um gel contendo extratos glicólicos de *M. recutita* e *S. nigra* incorporados a uma base semissólida, cuja composição foi estabelecida para obter uma preparação adequada à aplicação tópica.

Na avaliação inicial, realizada antes do início dos estudos de estabilidade, foram analisadas a formulação contendo os extratos e a preparação branco, sem os ativos vegetais. A amostra apresentou pH inicial de 5,38, e o branco, de 5,72. A formulação contendo os extratos apresentou aspecto viscoso, coloração levemente amarelada e odor vegetal característico, enquanto o branco apresentou aspecto viscoso, coloração branca e odor levemente semelhante ao de baunilha. A densidade inicial foi de 1,05 g/cm³ para a amostra e de 0,96 g/cm³ para o branco.

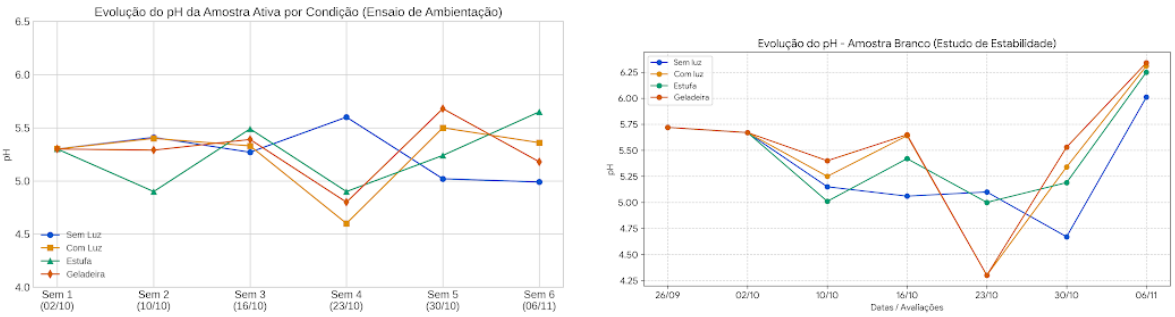
Uma semana após a produção, observou-se manutenção das características organolépticas de ambas as preparações e ausência de separação de fases após centrifugação. Nesse momento, a amostra apresentou pH de 5,30 e densidade de 0,998 g/cm³, e o branco, pH de 5,67 e densidade de 0,974 g/cm³.

Esses resultados iniciais demonstraram que a incorporação dos extratos foi compatível com a base utilizada, uma vez que não houve perda imediata da estrutura semissólida nem separação de fases. As diferenças de cor, odor, densidade e consistência em relação ao branco são compatíveis com a incorporação dos extratos vegetais e caracterizam a formulação desenvolvida.

4.2 Resultados do estudo de estabilidade baseado na equação de Arrhenius

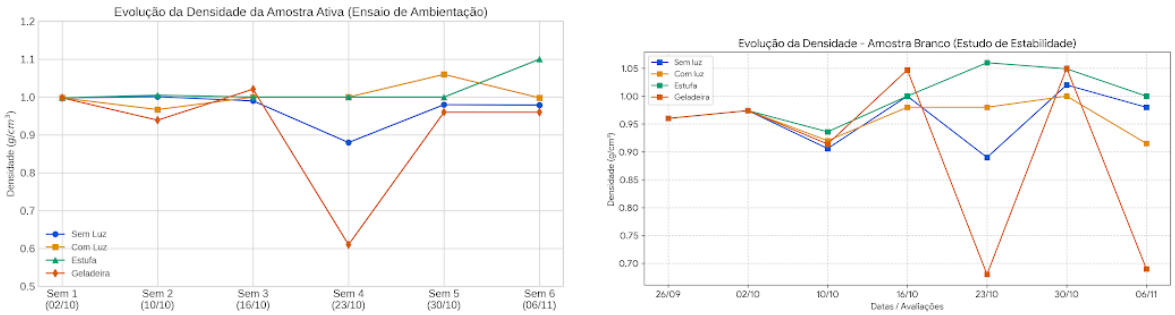
O primeiro estudo de estabilidade consistiu no acompanhamento da formulação em diferentes condições de armazenamento e constituiu a etapa experimental utilizada na avaliação baseada na relação entre temperatura e velocidade de alteração descrita pela equação de Arrhenius. A formulação contendo os extratos e a preparação branco foram armazenadas com luz, sem luz, em estufa e em geladeira, e avaliadas semanalmente quanto às características organolépticas, ao pH, à densidade e ao comportamento após centrifugação (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 – Estabilidade do pH da amostra e do branco



Fonte: elaborado pela autora (2026).

Gráfico 2 – Estabilidade da densidade da amostra e do branco



Fonte: elaborado pela autora (2026).

De modo geral, o primeiro estudo demonstrou que a formulação manteve melhor suas características físicas nas condições sem luz e com luz, enquanto as temperaturas extremas foram associadas a alterações macroscópicas mais evidentes. A temperatura elevada esteve relacionada principalmente ao aparecimento de água e ao ressecamento, enquanto a baixa temperatura influenciou mais a consistência da preparação, com registros de ressecamento e de congelamento no branco.

Os resultados também demonstraram que a densidade, isoladamente, não foi suficiente para representar todas as alterações físicas observadas. Na geladeira, por exemplo, foram registrados valores bastante distintos ao longo do acompanhamento, acompanhados de alterações macroscópicas. Assim, a interpretação dos resultados do primeiro estudo deve considerar conjuntamente o pH, a densidade, as características organolépticas e o comportamento após centrifugação.

A comparação com o branco indicou que a incorporação dos extratos não provocou instabilidade física generalizada da base. Entretanto, não é possível afirmar, a partir desses resultados, que os extratos tenham exercido efeito estabilizante, pois o experimento não foi delineado para avaliar esse mecanismo. Os

dados demonstram, principalmente, a compatibilidade da associação dos extratos com o sistema semissólido empregado.

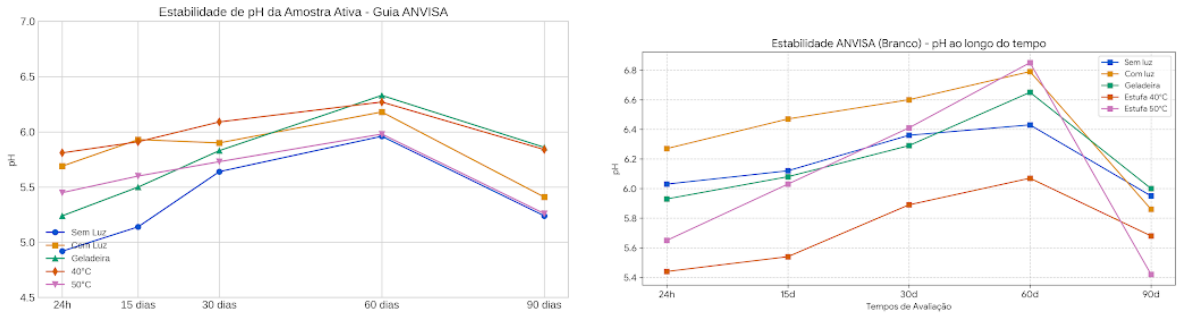
Os resultados dessa primeira etapa forneceram, portanto, a base experimental para avaliar a influência da temperatura sobre o comportamento da formulação pela abordagem cinética de Arrhenius. Esse estudo corresponde à primeira estratégia de avaliação da estabilidade realizada no trabalho e deve ser diferenciado do estudo posterior, conduzido segundo o Guia de Estabilidade da ANVISA.

4.3 Resultados do estudo de estabilidade segundo o Guia de Estabilidade da ANVISA

Após o primeiro estudo, foi conduzida uma segunda avaliação de estabilidade, de forma independente, conforme o planejamento baseado no Guia de Estabilidade da ANVISA. Foram analisados aspecto, cor, odor, homogeneidade, pH, densidade, espalhabilidade e estabilidade física por centrifugação da formulação contendo os extratos nas condições sem luz, com luz, geladeira, 40 °C e 50 °C.

O pH inicial foi de 5,75 para a formulação e de 5,63 para o branco. Ao longo do armazenamento, a formulação apresentou oscilações de pH, sem tendência contínua em uma única direção (Gráfico 3).

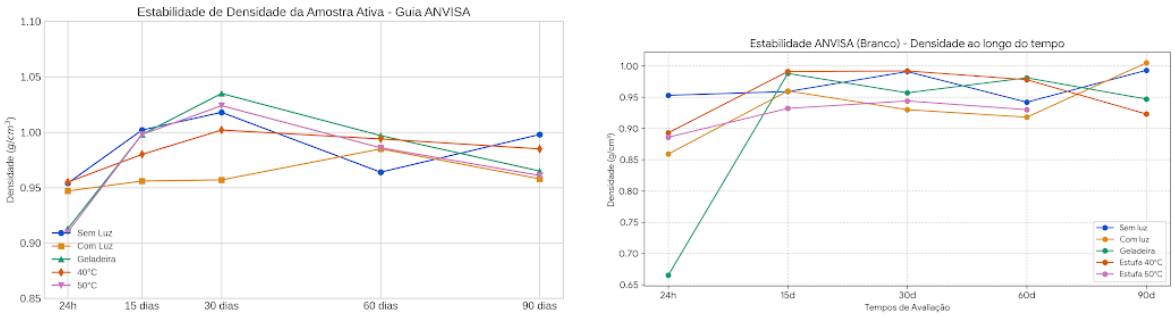
Gráfico 3 – Estabilidade do pH da amostra e do branco



Fonte: elaborado pela autora (2026).

A densidade manteve-se relativamente constante ao longo do estudo (Gráfico 4). Esses resultados não indicam alteração física progressiva e uniforme capaz de modificar substancialmente a densidade, embora esse parâmetro deva ser interpretado em conjunto com os demais.

Gráfico 4 – Estabilidade da densidade



Fonte: elaborado pela autora (2026).

A espalhabilidade da formulação variou entre 44 e 50 mm, e a do branco, entre 40 e 45 mm. A maior capacidade de espalhamento da formulação indica característica física favorável à sua distribuição sobre a pele, sem constituir, contudo, indicador de eficácia terapêutica. Na centrifugação, não foi observada separação de fases em nenhuma das condições avaliadas, o que indica manutenção da estrutura física diante do estresse aplicado e demonstra que as alterações macroscópicas observadas em algumas condições não foram necessariamente acompanhadas de separação de fases.

As características organolépticas permaneceram preservadas durante parte significativa do estudo, mas foram observadas alterações sob maior estresse térmico: na estufa, ocorreu aparecimento de água e, posteriormente, ressecamento, enquanto na geladeira houve aumento da rigidez. A avaliação visual mostrou-se, assim, importante para identificar modificações que não seriam necessariamente evidenciadas por parâmetros quantitativos isolados.

De modo geral, a formulação apresentou comportamento mais favorável nas condições ambientais, enquanto as temperaturas extremas estiveram associadas a alterações físicas mais pronunciadas. A exposição à luz não produziu alterações suficientes para caracterizar instabilidade evidente nos parâmetros avaliados. Entretanto, como não foram realizadas análises químicas específicas dos constituintes vegetais, os resultados não permitem confirmar nem excluir processos como degradação ou foto-oxidação dos extratos.

4.4 Síntese e discussão integrada dos estudos de estabilidade

A estabilidade da formulação foi investigada por duas estratégias experimentais distintas, realizadas em sequência. Inicialmente, foi conduzida a etapa baseada na equação de Arrhenius, com acompanhamento semanal da formulação e do branco em diferentes condições de armazenamento. Em seguida, foi realizado o estudo baseado no Guia de Estabilidade da ANVISA, com períodos determinados e avaliação ampliada dos parâmetros físico-químicos.

Na etapa de Arrhenius, a formulação manteve suas características durante parte significativa do acompanhamento, principalmente nas condições com e sem luz. As alterações mais evidentes ocorreram sob temperaturas extremas, com aparecimento de água, ressecamento e modificações de consistência, e a ausência de separação de fases após centrifugação indicou resistência do sistema ao estresse físico empregado.

No estudo baseado no Guia da ANVISA, observou-se comportamento semelhante quanto à influência da temperatura. Os valores de pH e densidade oscilaram ao longo do armazenamento, sem tendência uniforme de alteração progressiva. A formulação apresentou espalhabilidade superior à do branco e ausência de separação de fases após centrifugação; entretanto, as temperaturas extremas novamente estiveram associadas a alterações organolépticas, especialmente ressecamento, aparecimento de água e modificações de consistência.

A concordância entre os estudos indica que a temperatura foi um dos principais fatores capazes de modificar as características físicas da formulação: as condições mais severas associaram-se a maior ocorrência de alterações macroscópicas, e as condições ambientais, a comportamento mais favorável. Esse resultado reforça a necessidade de avaliar a estabilidade de formulações semissólidas por meio de um conjunto de parâmetros.

A comparação com o branco demonstrou que a incorporação de *M. recutita* e *S. nigra* não provocou instabilidade generalizada do sistema. A formulação apresentou características compatíveis com a aplicação tópica e, em determinados parâmetros, comportamento semelhante ou mais consistente que o do branco.

Esses resultados, contudo, não permitem atribuir aos extratos função estabilizante, pois essa hipótese não foi diretamente investigada.

De forma integrada, a formulação apresentou viabilidade tecnológica e estabilidade físico-química preliminar nas condições estudadas, evidenciadas pela manutenção da estrutura semissólida, pela ausência de separação de fases na centrifugação e pela relativa manutenção de parâmetros como pH e densidade. Essa estabilidade, contudo, não foi uniforme em todas as condições, uma vez que temperaturas extremas provocaram alterações físicas e organolépticas.

Os dois métodos desempenharam funções complementares: a avaliação baseada na equação de Arrhenius permitiu analisar a relação entre temperatura e comportamento da formulação na primeira etapa, enquanto o estudo baseado no Guia da ANVISA possibilitou uma avaliação sistemática da manutenção de suas características durante o armazenamento. Os resultados provêm, portanto, de abordagens experimentais distintas e complementares.

Considerados em conjunto, os resultados indicam que a formulação apresentou comportamento físico-químico compatível com a proposta de uma preparação tópica contendo extratos vegetais, com maior estabilidade nas condições menos severas e alterações mais pronunciadas sob temperaturas extremas. Esses achados sustentam a continuidade da investigação, especialmente por meio de estudos de maior duração e de análises químicas específicas para acompanhar a integridade dos constituintes dos extratos durante o armazenamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento da formulação em gel contendo extratos glicólicos de *M. recutita* e *S. nigra* resultou em uma preparação semissólida compatível com a proposta de aplicação tópica. A formulação apresentou aspecto, homogeneidade e características físicas adequadas durante parte significativa dos períodos avaliados, o que demonstra compatibilidade inicial entre os extratos vegetais e o sistema farmacotécnico empregado.

A estabilidade foi avaliada por duas abordagens: inicialmente, pelo estudo baseado na equação de Arrhenius, no qual se observaram as características da preparação em diferentes condições de armazenamento; posteriormente, pelo estudo conduzido conforme o Guia de Estabilidade da ANVISA, que permitiu uma avaliação complementar da manutenção das características físico-químicas ao longo do armazenamento.

Em ambos os estudos, as alterações ocorreram com maior frequência sob temperaturas extremas, sobretudo aparecimento de água, ressecamento e alterações de consistência, enquanto as condições menos severas proporcionaram comportamento mais favorável. A ausência de separação de fases após centrifugação e a relativa manutenção dos valores de pH e densidade indicaram estabilidade física satisfatória nas condições avaliadas.

A formulação contendo os extratos apresentou espalhabilidade superior à da preparação branco e comportamento físico compatível com a aplicação tópica. Entretanto, os resultados não permitem afirmar que os extratos exerceram efeito estabilizante, uma vez que essa relação não foi investigada pelo delineamento experimental.

Conclui-se que a formulação apresenta viabilidade tecnológica preliminar, mas os resultados não permitem estabelecer sua eficácia na prevenção ou no tratamento da radiodermite. Estudos futuros — especialmente de estabilidade de longa duração, de caracterização química dos constituintes dos extratos e de avaliação da atividade biológica da formulação — são necessários para complementar os resultados obtidos e aprofundar a investigação de seu potencial de aplicação.

6. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2004. 52 p.

BOLDERSTON, A.; LLOYD, N. S.; WONG, R. K. S.; HOLDEN, L.; ROBB-BLENDERMAN, L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. **Supportive Care in Cancer**, [*s. l.*], v. 14, n. 8, p. 802-817, 2006. DOI: 10.1007/s00520-006-0063-4.

IACOVELLI, N. A.; TORRENTE, Y.; CIUFFREDA, A.; GUARDAMAGNA, V. A.; GENTILI, M.; GIACOMELLI, L.; SACERDOTE, P. Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. **Drugs in Context**, [*s. l.*], v. 9, 2020-4-7, 2020. DOI: 10.7573/dic.2020-4-7.

LIN, P.; HWANG, E.; NGO, H. T. T.; SEO, S. A.; YI, T.-H. *Sambucus nigra* L. ameliorates UVB-induced photoaging and inflammatory response in human skin keratinocytes. **Cytotechnology**, [*s. l.*], v. 71, n. 5, p. 1003-1017, 2019. DOI: 10.1007/s10616-019-00342-1.

MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). **Phytotherapy Research**, [*s. l.*], v. 20, n. 7, p. 519-530, 2006. DOI: 10.1002/ptr.1900.

ROSENTHAL, A.; ISRAILEVICH, R.; MOY, R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [*s. l.*], v. 81, n. 2, p. 558-567, 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.047.

SÁNCHEZ, M.; GONZÁLEZ-BURGOS, E.; GÓMEZ-SERRANILLOS, M. P. The pharmacology and clinical efficacy of *Matricaria recutita* L.: a systematic review of *in vitro*, *in vivo* studies and clinical trials. **Food Reviews International**, [*s. l.*], v. 38, n. 8, p. 1668-1702, 2022. DOI: 10.1080/87559129.2020.1834577.

SRIVASTAVA, J. K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: a herbal medicine of the past with a bright future (review). **Molecular Medicine Reports**, [*s. l.*], v. 3, n. 6, p. 895-901, 2010. DOI: 10.3892/mmr.2010.377.

YANG, X.; REN, H.; GUO, X.; HU, C.; FU, J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. **Aging**, [*s. l.*], v. 12, n. 22, p. 23379-23393, 2020. DOI: 10.18632/aging.103932.

Contatos: Larissa Fernandes dos Santos (larifersan@gmail.com); Bruno Batista da Silva (bruno.silva@mackenzie.br)