**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE GEL TÓPICO CONTENDO EXTRATOS DE *MATRICARIA RECUTITA* L. E *CALENDULA OFFICINALIS* L. COM POTENCIAL APLICAÇÃO EM FLEBITE ASSOCIADA A CATETER DE HEMODIÁLISE:**

estudo de estabilidade físico-química segundo o modelo ANVISA e o modelo cinético de Arrhenius

Nicolas Bitman Amaral (IC) e Bruno Batista (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade físico-química de uma formulação em gel contendo extratos de *Matricaria recutita* L. (camomila) e *Calendula officinalis* L. (calêndula), com potencial aplicação no cuidado tópico da flebite associada a cateteres de hemodiálise. A flebite é uma complicação inflamatória frequente nesse contexto, que pode comprometer o conforto do paciente e a continuidade do tratamento dialítico. A formulação inicial (Polawax 6%) apresentou separação de fases em um estudo preliminar de ambientação baseado no modelo cinético de Arrhenius, o que motivou sua revisão, com aumento da concentração de Polawax e adição de glicerina e BHT. A composição revisada foi submetida a um estudo de estabilidade de 90 dias, segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA, em cinco condições de armazenamento (ambiente com e sem luz, geladeira e estufas a 40 °C e a 50 °C), com determinação de pH, densidade, viscosidade e estabilidade física por centrifugação, comparando-se a amostra ativa a uma formulação branco. Os resultados demonstraram estabilidade satisfatória em temperatura ambiente e sob refrigeração e instabilidade dependente da temperatura: mais lenta e tolerável a 40 °C, porém rápida e crítica a 50 °C. O pH da amostra manteve-se consistentemente mais baixo que o do branco, o que sugere influência intrínseca dos extratos. Conclui-se que a formulação apresenta viabilidade tecnológica preliminar para armazenamento em temperatura ambiente ou refrigerada, o que representa a etapa inicial do desenvolvimento de um produto fitoterápico tópico, sem que os resultados permitam, ainda, inferências sobre sua eficácia clínica no manejo da flebite.

**Palavras-chave:** Fitoterapia. Flebite. Hemodiálise.

## ABSTRACT

This study aimed to develop and evaluate the physicochemical stability of a gel formulation containing extracts of *Matricaria recutita* L. (chamomile) and *Calendula officinalis* L. (pot

marigold), with potential application in the topical care of phlebitis associated with hemodialysis catheters. Phlebitis is a frequent inflammatory complication in this context and may compromise patient comfort and the continuity of dialysis treatment. The initial formulation (6% Polawax) showed phase separation in a preliminary conditioning study based on the Arrhenius kinetic model, which led to its revision, with an increase in Polawax concentration and the addition of glycerin and BHT. The revised composition was subjected to a 90-day stability study, according to the ANVISA Cosmetic Product Stability Guide, under five storage conditions (room temperature with and without light, refrigeration, and ovens at 40 °C and 50 °C), with determination of pH, density, viscosity, and physical stability by centrifugation, comparing the active sample with a blank formulation. The results showed satisfactory stability at room temperature and under refrigeration, and temperature-dependent instability: slower and tolerable at 40 °C, but rapid and critical at 50 °C. The pH of the sample remained consistently lower than that of the blank, suggesting an intrinsic influence of the plant extracts. It is concluded that the formulation presents preliminary technological feasibility for storage at room or refrigerated temperature, an initial step 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 phlebitis.

**Keywords:** Phytotherapy. Phlebitis. Hemodialysis.

## 1 INTRODUÇÃO

A hemodiálise é considerada a principal terapia renal substitutiva, sendo amplamente utilizada em pacientes com doença renal crônica em estágio avançado (estágio 5), quando a função renal residual já não é suficiente para manter a homeostase do organismo, bem como em quadros de lesão renal aguda grave (Nerbass et al., 2025). A execução dessa terapia depende da obtenção de um acesso vascular adequado, que garanta fluxo sanguíneo suficiente para o procedimento. Dentre as opções disponíveis, o cateter venoso central é frequentemente utilizado, sendo a primeira escolha em situações de urgência ou quando outras formas de acesso, como a fístula arteriovenosa, ainda não estão maduras para uso (Lok et al., 2020).

O uso de cateteres para hemodiálise está diretamente ligado a diversas complicações, entre as quais se destaca a flebite. A flebite corresponde a um processo inflamatório da túnica íntima, camada mais interna do vaso sanguíneo, que fica em contato direto com o sangue, podendo ser provocada por fatores mecânicos, químicos ou infecciosos relacionados ao manejo do cateter. Grande parte das evidências sobre os fatores de risco da flebite provém de estudos com cateteres venosos periféricos. Revisão integrativa da literatura de enfermagem sobre o tema aponta que o tempo de permanência do cateter, o local de punção, o tempo de internação, o número de acessos venosos e a manutenção intermitente estão entre os fatores mais frequentemente associados ao desenvolvimento da flebite (Urbanetto et al., 2017). Estudo mais recente, conduzido em contexto hospitalar com cateteres periféricos, corrobora essa multifatorialidade e destaca o calibre do cateter e a via de administração como variáveis relevantes (Tendeiro et al., 2023). Embora não se refiram especificamente ao cateter de hemodiálise, esses estudos ajudam a compreender os mecanismos e fatores envolvidos na flebite associada a dispositivos intravenosos.

Suas manifestações clínicas incluem dor e sensibilidade ao longo do trajeto da veia, eritema, edema e, em casos mais avançados, endurecimento do trajeto venoso, sinal que indica progressão do processo inflamatório e que pode interferir no tratamento dialítico do paciente. No âmbito do cateter de hemodiálise, a literatura reforça a importância da atenção às infecções locais relacionadas ao dispositivo (Lok et al., 2020), o que reafirma a necessidade de estratégias de cuidado voltadas à pele e ao trajeto venoso na região de inserção do cateter.

Apesar do impacto clínico da flebite, ainda existe uma lacuna quanto a tratamentos tópicos com potencial de prevenir ou aliviar os sintomas da flebite associada a cateteres de hemodiálise. Nesse sentido, produtos de origem vegetal com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes constituem uma área de interesse para o desenvolvimento de formulações tópicas voltadas ao cuidado da pele e do trajeto venoso nesses pacientes.

Nesse cenário, destacam-se a *Matricaria recutita* L. (camomila) e a *Calendula officinalis* L. (calêndula), espécies com ampla tradição de uso tópico e composição fitoquímica associada a atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes (Muley; Khadabadi; Banarase, 2009; Srivastava; Pandey; Gupta, 2009). A combinação dessas duas espécies em uma formulação em gel pode representar uma alternativa de interesse para o cuidado local em pacientes submetidos à hemodiálise por cateter.

O emprego de extratos vegetais em uma formulação tópica, apesar de seu potencial biológico, depende da escolha e do desenvolvimento de um sistema farmacotécnico capaz de incorporar os componentes de interesse e preservar suas características físico-químicas ao longo do tempo. Os géis constituem uma alternativa adequada para preparações de uso tópico, por permitirem boa espalhabilidade e facilidade de aplicação, e a qualidade dessas preparações está diretamente relacionada à sua estabilidade físico-química, avaliada segundo parâmetros estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004).

Diante disso, o problema de pesquisa que orientou este trabalho pode ser assim formulado: é possível desenvolver uma formulação em gel contendo extratos de camomila e calêndula que se mantenha física e quimicamente estável sob diferentes condições de armazenamento, de modo a viabilizar sua futura investigação como produto de cuidado tópico para a flebite associada a cateteres de hemodiálise? Assim, o presente estudo teve como objetivo desenvolver uma formulação em gel contendo extratos de *Matricaria recutita* L. e *Calendula officinalis* L. e avaliar sua estabilidade físico-química sob diferentes condições de armazenamento — ambiente com luz, ambiente sem luz, geladeira e estufas a 40 °C e 50 °C —, considerando parâmetros organolépticos, pH, densidade, viscosidade e estabilidade física por centrifugação, com potencial aplicação futura no cuidado tópico da flebite associada a cateteres de hemodiálise.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Flebite associada ao cateter de hemodiálise

A flebite corresponde a um processo inflamatório que atinge a parede de um vaso venoso, podendo ser classificada em três tipos: mecânica, química ou infecciosa (Gorski et al., 2021). No âmbito da hemodiálise, o cateter venoso central permanece em contato constante com o endotélio vascular, além de ser submetido a repetidas manipulações durante as sessões de diálise, o que gera irritação local e resposta inflamatória.

As principais manifestações clínicas da flebite incluem eritema, calor, dor à palpação, edema e, em casos mais avançados, endurecimento palpável ao longo do trajeto venoso. Escalas específicas, como a *Visual Infusion Phlebitis* (VIP), são utilizadas para graduar a

gravidade desses sinais e orientar a conduta clínica (Tendeiro et al., 2023). Esses sintomas comprometem o bem-estar do paciente, causando desconforto e favorecendo a ocorrência de infecções relacionadas ao cateter; em situações mais graves, podem exigir a remoção do dispositivo, o que afeta diretamente a continuidade do tratamento dialítico.

Em revisão integrativa que incluiu quatorze estudos originais, majoritariamente com cateteres venosos periféricos, observou-se ampla variação na incidência de flebite relatada na literatura, entre 3% e 59,1%, o que reflete a heterogeneidade de populações, dispositivos e critérios diagnósticos empregados nos diferentes estudos (Urbanetto et al., 2017). Entre os fatores associados mais frequentemente descritos, destacam-se o tempo de permanência do cateter, o local de punção, o tempo de internação, o número de acessos venosos, o motivo de remoção do dispositivo, o uso de antibióticos, a manutenção intermitente e a inserção em contexto de urgência.

### 2.2 Fatores de risco e impacto clínico da flebite em acesso vascular

A incidência e a gravidade da flebite podem ser afetadas por fatores relacionados ao paciente, como a fragilidade vascular, as comorbidades e o tempo de doença renal crônica, além de fatores ligados ao manejo da terapia, como a técnica de inserção, o tempo de permanência e a frequência de manipulação do cateter. Estudo retrospectivo de incidentes de flebite associada a cateteres venosos periféricos identificou maior frequência de casos entre pacientes do sexo masculino, além de associação com o calibre do dispositivo e a localização anatômica de inserção (Tendeiro et al., 2023).

A variabilidade desses fatores favorece respostas distintas entre pacientes submetidos a protocolos semelhantes de hemodiálise, o que reafirma a importância de cuidados individualizados e de medidas tópicas adjuvantes voltadas à redução da resposta inflamatória local e à melhora do conforto do paciente durante o tratamento.

### 2.3 Mecanismos inflamatórios envolvidos

A flebite associada a cateteres está relacionada a mecanismos inflamatórios locais causados pela lesão mecânica do endotélio vascular e pelo contato prolongado do dispositivo com a parede venosa. Esse processo favorece a liberação de mediadores inflamatórios, além de ativar vias de sinalização relacionadas à resposta inflamatória e ao estresse oxidativo (Mittal et al., 2014).

O agravamento da lesão endotelial resulta do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a capacidade antioxidante local, o que favorece o processo inflamatório (Mittal et al., 2014). Esse mecanismo torna relevante a investigação de compostos de origem vegetal com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias como possíveis adjuvantes no cuidado da região acometida pela flebite.

### 2.4 *Matricaria recutita* L. (camomila)

A *Matricaria recutita* L., pertencente à família Asteraceae, é uma espécie tradicionalmente empregada e pesquisada devido à sua composição fitoquímica e às suas propriedades biológicas. Dentre seus principais fitocompostos, destacam-se os terpenoides do óleo essencial, como o α-bisabolol e o camazuleno, e os flavonoides, como apigenina, quercetina e luteolina.

A apigenina é um dos flavonoides de maior destaque na espécie, atuando como inibidor seletivo da COX-2, enzima ligada à produção de mediadores pró-inflamatórios. Esse mecanismo é apontado como um dos responsáveis pela ação anti-inflamatória atribuída à camomila em modelos experimentais (Srivastava; Pandey; Gupta, 2009). Esses fitocompostos estão associados, na literatura, tanto à atividade antioxidante quanto à anti-inflamatória, o que ressalta a relevância da espécie em formulações tópicas destinadas a processos inflamatórios cutâneos e de tecidos superficiais. No entanto, os resultados obtidos em modelos experimentais não devem ser interpretados como demonstração de eficácia clínica, sendo necessários estudos adicionais, bem como a incorporação dos extratos em um sistema farmacotécnico estável.

Além dos efeitos observados em modelos experimentais, há evidências de aplicação clínica direta da camomila no manejo da flebite: um estudo de curva dose-resposta conduzido com 25 pacientes com flebite decorrente de infusão intravenosa periférica avaliou diferentes concentrações do infuso de *Chamomilla recutita* (sinonímia de *M. recutita*) e observou menor tempo de regressão do quadro nas concentrações de 2,5% e 5%, com toxicidade local praticamente ausente (Reis et al., 2011). Esse estudo reforça o potencial terapêutico da espécie no contexto específico da flebite, ainda que se refira a um cenário de infusão periférica, distinto do acesso por cateter venoso central utilizado na hemodiálise.

### 2.5 *Calendula officinalis* L. (calêndula)

A *Calendula officinalis* L., também pertencente à família Asteraceae, é amplamente utilizada em preparações tópicas destinadas ao cuidado da pele e de mucosas, sendo associada a atividades anti-inflamatórias, cicatrizantes e antimicrobianas. Revisão sobre os constituintes fitoquímicos e as atividades farmacológicas da espécie descreve a presença de triterpenoides pentacíclicos, flavonoides, cumarinas, carotenoides e óleo volátil, compostos relacionados à modulação de processos inflamatórios e à proteção tecidual (Muley; Khadabadi; Banarase, 2009).

Um estudo experimental realizado em feridas cutâneas de ratos Wistar, utilizando extrato etanólico de calêndula, mostrou diminuição da exsudação serosa, da hiperemia, da deposição de fibrina e da hiperplasia epidermal na fase inflamatória da cicatrização, além de

aumento da deposição de colágeno no tecido de granulação (Parente et al., 2009). Estudo *in vitro* mais recente também demonstrou propriedades de extratos de calêndula relacionadas à migração celular e à modulação de processos associados à cicatrização de feridas (Nicolaus et al., 2017).

A atividade antimicrobiana da calêndula reforça seu interesse no contexto específico da flebite associada a cateteres, dado que uma das causas da flebite é a contaminação microbiana durante a manipulação do dispositivo. Um estudo *in vitro* mostrou atividade de extratos de pétalas de *Calendula officinalis* contra patógenos clínicos Gram-negativos e Gram-positivos, incluindo espécies associadas a infecções por dispositivos vasculares (Efstratiou et al., 2012). Esse resultado sugere que a propriedade antimicrobiana da calêndula, quando incorporada a uma formulação tópica, pode atuar de forma complementar na redução do risco de colonização microbiana no sítio de inserção do cateter.

A associação entre camomila e calêndula em uma mesma formulação pode ser entendida como uma forma de reunir diferentes fitocompostos com possível potencial no manejo e no cuidado do local da flebite. A combinação desses extratos vegetais, entretanto, não assegura automaticamente maior atividade biológica: isso depende da interação entre os componentes, do veículo utilizado, do pH e das condições de armazenamento, fatores que podem influenciar as características finais do produto. Por isso, as etapas de desenvolvimento e de estudo de estabilidade da formulação tornam-se indispensáveis.

### 2.6 Produtos naturais e desenvolvimento de formulações tópicas

Transformar um extrato vegetal em um produto tópico exige conhecimento em duas áreas complementares: a farmacognosia, voltada às propriedades da matéria-prima, e a farmacotécnica, voltada à forma de formulá-la adequadamente. A atividade biológica de um extrato depende de sua composição química; o desempenho do produto acabado, porém, depende também de como seus constituintes interagem com os demais componentes do veículo.

Em formulações contendo extratos vegetais, essa questão ganha importância adicional devido à complexidade química dos extratos. Diferentemente de um princípio ativo isolado, os extratos contêm diversas substâncias com propriedades físico-químicas distintas, e algumas delas podem ser fotossensíveis, termossensíveis ou sensíveis à oxidação e a alterações de pH. Diante disso, o desenvolvimento de uma formulação contendo extratos vegetais precisa ser acompanhado por estudos capazes de identificar tais alterações ao longo do armazenamento.

### 2.7 Géis como formas farmacêuticas semissólidas

Os géis são sistemas semissólidos constituídos por uma fase líquida estruturada por um agente gelificante, apresentando propriedades intermediárias entre líquidos e sólidos que favorecem a aplicação tópica. No desenvolvimento de uma formulação de uso tópico contendo extratos vegetais, deve-se escolher um sistema compatível com os extratos, dado que alterações de pH, de temperatura e da concentração dos componentes podem resultar em separação de fases, alterações de viscosidade e até ressecamento.

Preparações aplicadas sobre áreas sensíveis, como a região próxima ao sítio de inserção do cateter de hemodiálise, dependem fortemente de boa espalhabilidade, visto que uma distribuição uniforme sobre a pele reduz a necessidade de fricção excessiva e aumenta o conforto do paciente.

### 2.8 Estabilidade físico-química de formulações tópicas

A estabilidade corresponde à capacidade de a formulação preservar suas características, dentro de limites estabelecidos, durante um prazo e sob condições específicas de armazenamento. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004), por meio do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, orienta que a avaliação de uma formulação seja feita sob diferentes condições experimentais, entre elas temperatura ambiente, refrigeração e temperaturas elevadas, de modo a permitir a identificação precoce de alterações que possam afetar a qualidade do produto. Deve-se considerar, ainda, que tanto fatores extrínsecos, relacionados ao ambiente de armazenamento, quanto fatores intrínsecos à formulação podem afetar negativamente sua estabilidade.

Os parâmetros usualmente avaliados segundo esse guia são: aspecto, cor, odor, homogeneidade, pH, densidade, viscosidade e estabilidade física por centrifugação. A análise desses parâmetros deve ser realizada de forma conjunta, pois a formulação pode manter-se estável em um parâmetro e instável em outro.

### 2.9 Estudos acelerados de estabilidade e modelo cinético de Arrhenius

Os estudos acelerados de estabilidade utilizam condições mais severas do que aquelas normalmente encontradas durante o armazenamento, especialmente temperaturas elevadas, para antecipar a manifestação de possíveis alterações em um período experimental reduzido. A temperatura tem papel crucial sobre a velocidade de processos físicos e químicos, e sua elevação pode antecipar a identificação de mudanças que ocorreriam de maneira mais lenta em condições normais de armazenamento (Waterman; Adami, 2005).

A relação entre temperatura e velocidade de reação pode ser descrita pela equação de Arrhenius, $k = A \cdot e^{-Ea/RT}$, em que k representa a constante de velocidade da reação, A o fator

pré-exponencial, Ea a energia de ativação, R a constante universal dos gases e T a temperatura absoluta em Kelvin. O uso desse modelo possibilita estimar o comportamento da formulação em diferentes condições de temperatura, complementando as avaliações físico-químicas experimentais, sem, entretanto, substituí-las (Waterman; Adami, 2005).

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos

Foi realizado um estudo experimental, de caráter aplicado e abordagem quantitativa, direcionado ao desenvolvimento farmacotécnico e à avaliação da estabilidade físico-química de uma formulação tópica em gel contendo extratos de *Matricaria recutita* L. e *Calendula officinalis* L., com potencial aplicação no cuidado local da flebite associada a cateteres de hemodiálise. O estudo não envolveu seres humanos ou animais em nenhuma de suas etapas, restringindo-se à caracterização físico-química e à avaliação da estabilidade da formulação em bancada; não houve, portanto, necessidade de submissão a comitê de ética em pesquisa. Nesta etapa, o estudo não contemplou avaliações clínicas de eficácia, tendo como foco a caracterização preliminar da qualidade e da estabilidade da formulação.

### 3.2 Materiais e componentes da formulação

A formulação inicial (Tabela 1) era constituída por Polawax 6%, Natrosol 0,5%, óleo de abacate 3%, extrato de calêndula 2,5%, extrato de camomila 2,5%, fenoxietanol 1,1%, EDTA dissódico 0,15% e água purificada q.s.p. 100%. Essa composição apresentou separação de fases nos primeiros testes de ambientação, o que levou à revisão da formulação. A composição final, empregada no estudo ampliado de estabilidade segundo o modelo ANVISA, é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 1. Composição inicial da formulação em gel (Polawax 6%)**

| Componente | Concentração | Fase |
|---|---|---|
| **Polawax** | 6% | Oleosa |
| **Natrosol** | 0,5% | Gel |
| **Óleo de abacate** | 3% | Oleosa |
| **Extrato de calêndula** | 2,5% | Fitoterápica |
| **Extrato de camomila** | 2,5% | Fitoterápica |
| **Fenoxietanol** | 1,1% | Conservante |
| **EDTA dissódico** | 0,15% | Aquosa |
| **Água purificada** | q.s.p. 100% | Aquosa/Gel |

Fonte: elaborada pelos autores (2026). Composição descontinuada após observação de separação de fases nos primeiros testes de ambientação.

**Tabela 2. Composição final da formulação em gel**

| Componente | Concentração | Fase |
|---|---|---|
| **Polawax** | 8% | Oleosa |
| **Natrosol** | 1% | Gel |
| **Óleo de abacate** | 3% | Oleosa |
| **Extrato de calêndula** | 2,5% | Fitoterápica |
| **Extrato de camomila** | 2,5% | Fitoterápica |
| **Glicerina** | 5% | Gel |
| **Fenoxietanol** | 1% | Conservante |
| **EDTA dissódico** | 0,15% | Aquosa |
| **BHT** | 0,01% | Oleosa |
| **Água purificada** | q.s.p. 100% | Aquosa/Gel |

Fonte: elaborada pelos autores (2026).

A revisão da formulação — com aumento da concentração de Polawax (tensoativo/emulsionante) e de Natrosol, adição de glicerina e inclusão de BHT como antioxidante — foi a estratégia adotada para reduzir a tendência à separação de fases observada na composição inicial. Essa revisão foi motivada pela observação empírica de instabilidade nos primeiros testes de ambientação.

### 3.3 Desenvolvimento da formulação em gel

A base do gel foi preparada a partir da fase oleosa (Polawax, óleo de abacate e BHT) e da fase gel (Natrosol e glicerina), seguida da incorporação dos extratos de camomila e calêndula, do sistema conservante (fenoxietanol e EDTA dissódico) e da quantidade necessária de água purificada. Após a incorporação dos componentes, a preparação foi homogeneizada até a obtenção de um sistema visualmente uniforme e, em seguida, acondicionada em recipientes adequados para as avaliações de estabilidade. Em paralelo, foi preparada uma formulação branco (sem os extratos vegetais), utilizada como referência para comparação ao longo de todo o estudo.

### 3.4 Parâmetros avaliados

Foram avaliados os parâmetros organolépticos (aspecto, cor, odor e homogeneidade), por inspeção visual e olfativa. O pH foi determinado por potenciometria; a densidade, por picnometria, a partir das pesagens do picnômetro vazio, com água e com a amostra; e a viscosidade, em viscosímetro rotacional (*spindle* 4), sendo expressa em pascal-segundo

(Pa·s). Além disso, foi realizado um ensaio de estabilidade física por centrifugação, empregado para verificar a ocorrência de separação de fases após a submissão da preparação a uma condição de estresse mecânico.

### 3.5 Condições de armazenamento e cronograma

As amostras — com e sem ativo — foram submetidas a cinco condições de armazenamento: ambiente com exposição à luz, ambiente sem exposição à luz, geladeira, estufa a 40 °C e estufa a 50 °C. Inicialmente, foi conduzido um estudo baseado no modelo cinético de Arrhenius, com acompanhamento durante os primeiros 30 dias, como etapa preliminar de ambientação da formulação inicial. A partir dos achados dessa etapa, a formulação foi revisada, e o estudo ampliado, conduzido segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004), acompanhou as amostras da formulação revisada nos tempos de 24 horas, 7, 15, 30, 60 e 90 dias a partir da data de produção (23/02/2026).

### 3.6 Tratamento dos dados

Os parâmetros quantitativos (pH, densidade e viscosidade) foram organizados por condição de armazenamento e período de análise, o que permitiu acompanhar a tendência de variação da amostra ativa em comparação ao branco. Os parâmetros qualitativos (aspecto, cor, odor e homogeneidade) e os resultados da centrifugação foram analisados descritivamente. Valores não determináveis — por perda de estrutura da amostra, ausência de medição na data ou dado não registrado — foram identificados como ND (não determinado) ou por travessão, sem substituição por valores estimados, de modo a preservar a integridade dos dados originais.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Resultados do estudo preliminar de ambientação (modelo cinético de Arrhenius)

Antes do estudo de 90 dias segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA, a formulação inicial (Polawax 6%, sem glicerina e sem BHT) foi submetida a um acompanhamento preliminar de 30 dias, baseado no modelo cinético de Arrhenius, no período de 8 de outubro a 6 de novembro de 2025.

No dia da ambientação, antes da distribuição das amostras por condição de armazenamento, foram realizadas medições iniciais: a amostra apresentou pH de 5,16 e o branco, 5,45; viscosidade de 7,17 Pa·s (amostra) e 10,42 Pa·s (branco); e densidade de 0,93 g/mL (amostra) e 0,92 g/mL (branco), sem separação de fases na centrifugação.

Após uma semana sob as condições de armazenamento (com luz, sem luz, estufa e geladeira), foi observada separação de fases na centrifugação — primeiro sinal de instabilidade da formulação inicial. Os valores de pH variaram de forma acentuada entre as condições, com a estufa (7,11) e a geladeira (6,77) apresentando valores marcadamente mais alcalinos do que os observados em ambiente (5,21 a 5,35), divergindo do padrão mais ácido posteriormente verificado na formulação revisada (Polawax 8%). A viscosidade variou entre 5,60 e 15,06 Pa·s, conforme a condição.

Nas semanas seguintes, o acompanhamento apresentou lacunas de registro, com ausência de medições de densidade e viscosidade em diversas datas e condições. Os dados disponíveis indicam oscilação contínua do pH (entre aproximadamente 4,88 e 6,27, a depender da condição e da data) e alterações progressivas no aspecto organoléptico, com escurecimento mais intenso e aumento de consistência nas condições de estufa e geladeira.

Diante do exposto, esse acompanhamento preliminar, embora limitado por lacunas nos registros e pela ausência de parâmetros cinéticos formais do modelo de Arrhenius, forneceu evidências qualitativas de instabilidade da formulação inicial, com destaque para a separação de fases observada na primeira semana e para a irregularidade dos valores de pH nas condições de estufa e geladeira. Com base nisso, decidiu-se revisar a formulação, com aumento da concentração de tensoativo, adição de glicerina e inclusão de BHT como antioxidante.

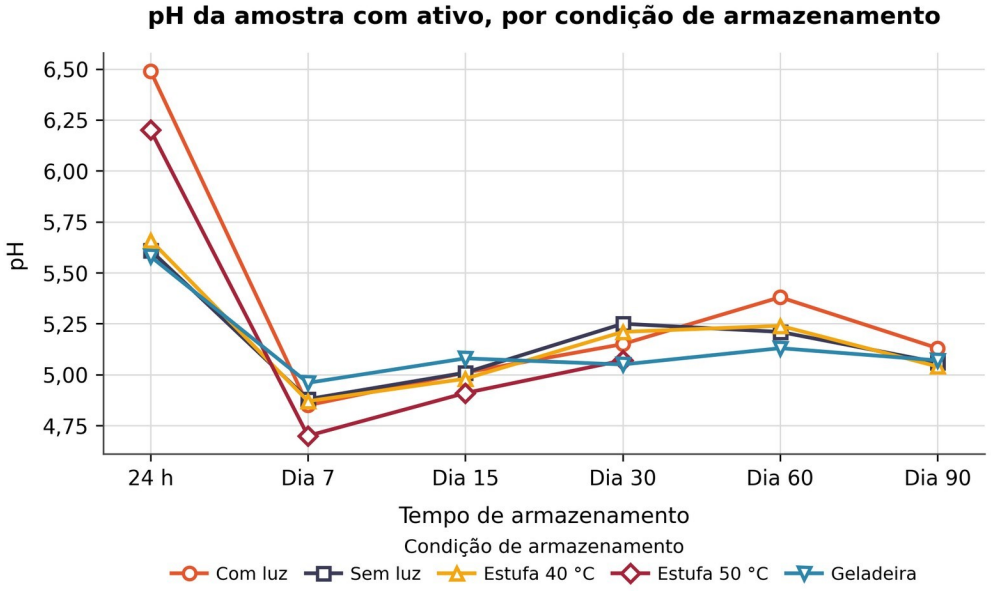
**4.2 Desenvolvimento da formulação**

A formulação inicial (Polawax 6%) apresentou separação de fases já nas primeiras semanas de ambientação, o que levou à revisão da composição. A formulação final (Polawax 8%, com adição de glicerina e BHT) apresentou, no dia 0, densidade de 0,955 g/mL (amostra) e 0,946 g/mL (branco), pH de 4,88 (amostra) e 5,15 (branco) e viscosidade de 17,14 Pa·s (amostra) e 18,32 Pa·s (branco). A amostra ativa apresentou coloração levemente acastanhada e aspecto semissólido viscoso, enquanto o branco apresentou coloração esbranquiçada. Nenhuma das duas amostras apresentou separação de fases nesse momento inicial.

**4.3 Avaliação do pH**

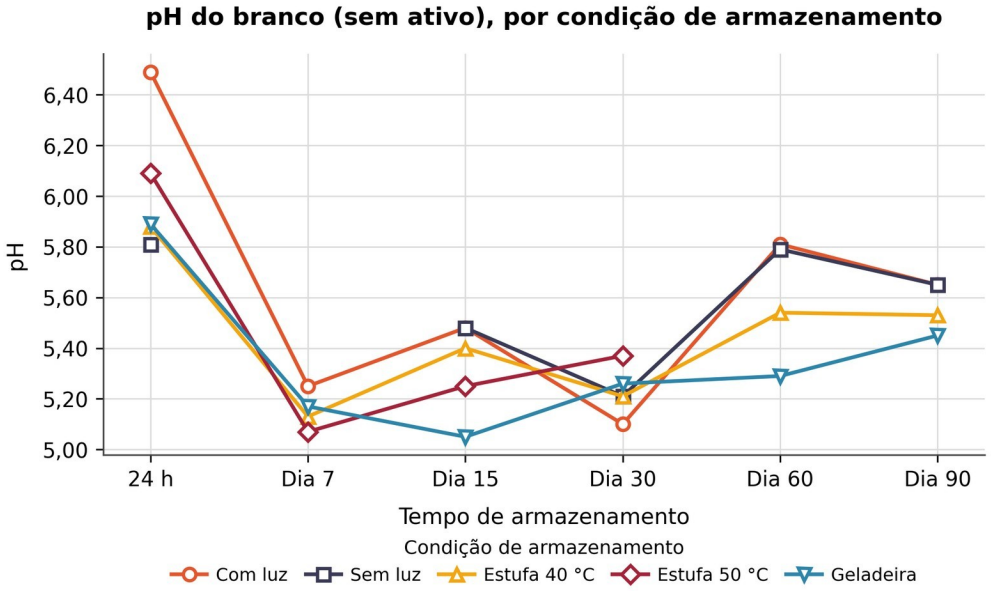
Ao longo dos 90 dias, a amostra contendo os extratos apresentou pH consistentemente mais baixo em relação ao branco na maioria das condições e datas avaliadas, com diferenças de 0,2 a 0,6 unidade. Esse padrão manteve-se do início ao final do estudo, o que sugere que os extratos de calêndula e camomila têm caráter intrinsecamente mais ácido e contribuem para reduzir o pH da formulação — comportamento mais compatível com uma característica própria dos ativos do que com um processo de degradação química.

Figura 1. pH da amostra com ativo, por condição de armazenamento




Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). Valor de referência do dia 0 (antes da distribuição por condição): amostra 4,88.

Figura 2. pH do branco (sem ativo), por condição de armazenamento



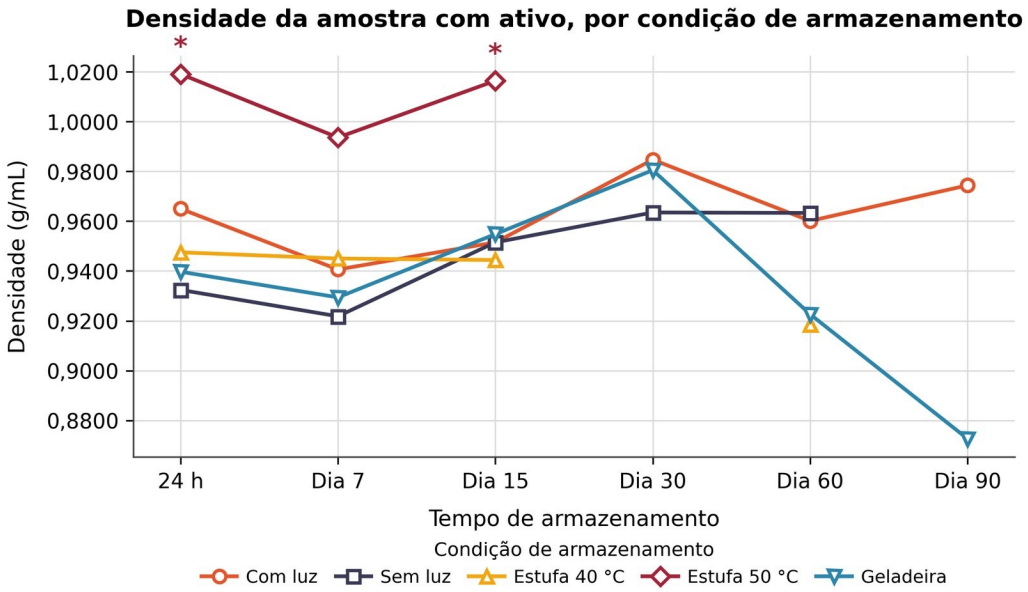

Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). Valor de referência do dia 0: branco 5,15.

### 4.4 Avaliação da densidade

Durante o estudo, a densidade da amostra manteve-se, na maior parte do período, dentro da faixa de 0,90 a 0,98 g/mL, sem tendência de alteração progressiva. A condição de estufa a 50 °C constituiu exceção relevante: o valor da amostra com ativo ultrapassou 1,00 g/mL em mais de uma leitura (1,0191 g/mL em 24 horas e 1,0164 g/mL no dia 15), enquanto o branco, na mesma condição, apresentou queda progressiva para valores abaixo de 0,90 g/mL.

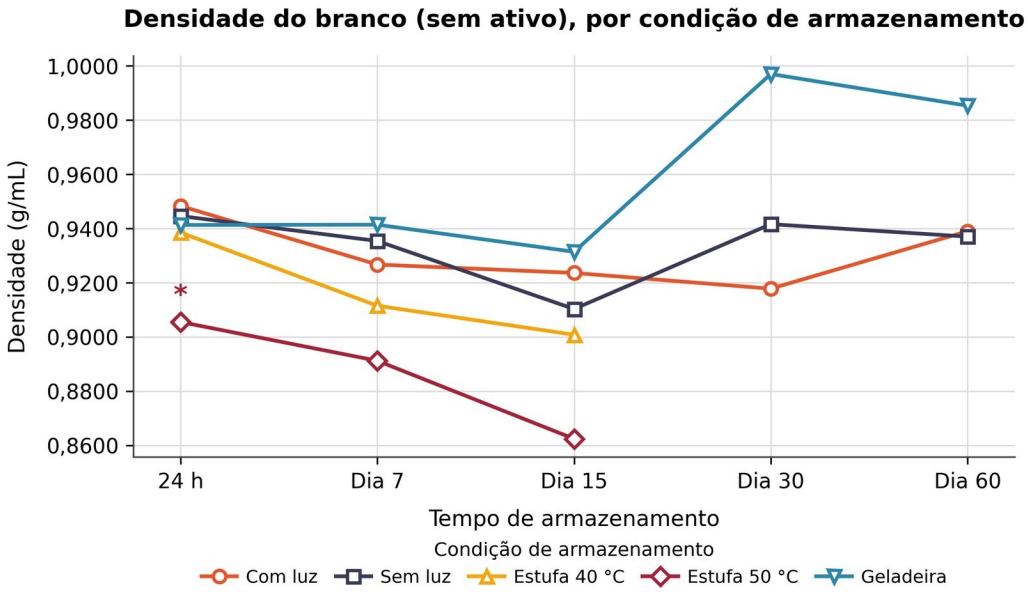
A evolução dos dois grupos em direções opostas indica separação de fases efetiva na condição de maior estresse térmico.

Figura 3. Densidade (g/mL) da amostra com ativo, por condição de armazenamento




Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). * Condição com separação de fases observada. ND = não determinado.

Figura 4. Densidade (g/mL) do branco (sem ativo), por condição de armazenamento




Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). * Condição com separação de fases observada. ND = não determinado.

### 4.5 Avaliação da viscosidade

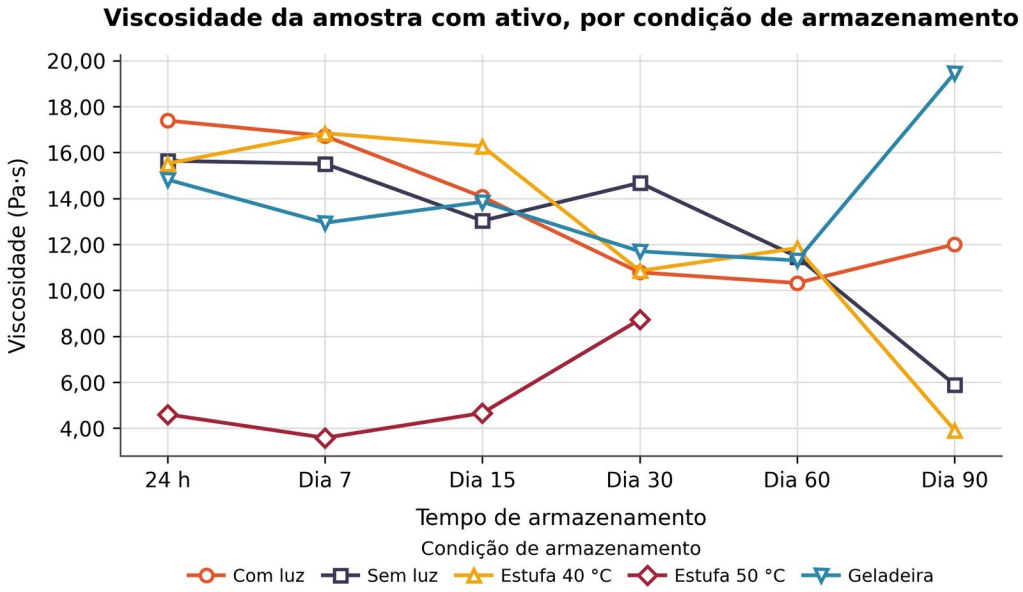
A viscosidade foi o parâmetro mais sensível às condições de armazenamento. Na condição de estufa a 50 °C, a viscosidade da amostra ativa caiu de aproximadamente 17 Pa·s (dia 0) para 4,60 Pa·s já nas primeiras 24 horas e manteve-se baixa nas leituras seguintes —

com recuperação parcial no dia 30 (8,73 Pa·s) —, até se tornar impossível de medir a partir do dia 60, tanto na amostra quanto no branco. Esse resultado indica que a formulação, nas condições avaliadas, não é estável a 50 °C.

Na condição de estufa a 40 °C, o comportamento foi mais estável nas primeiras semanas (viscosidade entre 15 e 17 Pa·s até o dia 15), com degradação mais tardia: no dia 90, a viscosidade da amostra ativa caiu para 3,91 Pa·s, com separação visível de líquido. Esse padrão — degradação mais lenta em temperatura intermediária e mais rápida em temperatura mais alta — é compatível com o comportamento cinético esperado em estudos baseados no modelo de Arrhenius, descrito na seção 2.9.

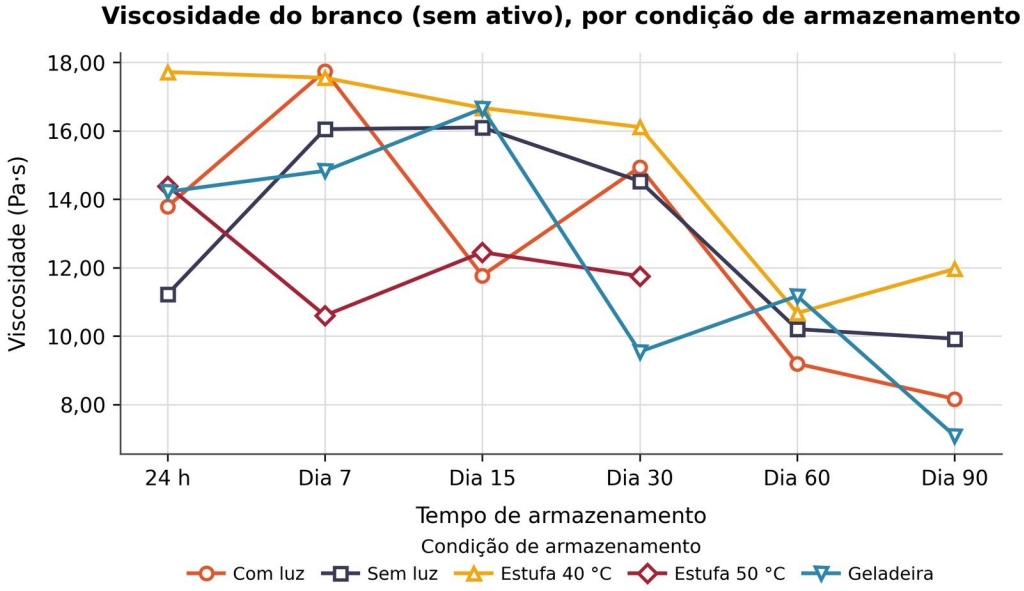
Nas condições de ambiente com luz, ambiente sem luz e geladeira, a viscosidade oscilou entre aproximadamente 6 e 19 Pa·s ao longo dos 90 dias, sem tendência clara de colapso da estrutura. A condição de geladeira apresentou, inclusive, o maior valor de viscosidade de todo o estudo no dia 90 (19,46 Pa·s, amostra com ativo), possivelmente relacionado à maior preservação da estrutura do gel em baixa temperatura.

Figura 5. Viscosidade (Pa·s) da amostra com ativo, por condição de armazenamento




Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). ** Não foi possível realizar a leitura (amostra excessivamente degradada/separada).

Figura 6. Viscosidade (Pa·s) do branco (sem ativo), por condição de armazenamento




Fonte: dados experimentais da pesquisa (2026). ** Não foi possível realizar a leitura.

### 4.6 Avaliação organoléptica e estabilidade física por centrifugação

Nos primeiros testes realizados, anteriores à ambientação, tanto a amostra quanto o branco mantiveram aspecto semissólido, sem separação de fases após a centrifugação. Após a ambientação, observou-se separação nítida, nos tubos de centrífuga, da amostra mantida em estufa a 50 °C. Nas condições de ambiente com luz, ambiente sem luz, estufa a 40 °C e geladeira, não foi observada separação relevante nos ensaios de centrifugação realizados durante as primeiras 24 horas.

No acompanhamento do dia 60, foi observada coloração avermelhada em algumas amostras do lote, atribuída à contaminação externa no ambiente de laboratório, decorrente do uso indevido por terceiros, e não a um processo de degradação da própria formulação — ressalva importante para a correta interpretação dos registros dessa etapa do estudo.

### 4.7 Síntese da estabilidade por condição de armazenamento

A análise conjunta dos parâmetros ao longo dos 90 dias permite sistematizar o comportamento da formulação por condição de armazenamento. Nas condições de ambiente com luz, ambiente sem luz e geladeira, observou-se o comportamento mais favorável à manutenção das características da formulação, com densidade e viscosidade oscilando dentro de faixas relativamente estreitas.

Na condição de estufa a 40 °C, observou-se comportamento estável nas primeiras semanas, com degradação mais significativa a partir do dia 60–90, o que caracteriza instabilidade térmica de manifestação tardia. Já a condição de estufa a 50 °C representou o maior estresse térmico entre as avaliadas, com sinais claros já nas primeiras 24 horas —

queda acentuada de viscosidade e aumento de densidade na amostra com os extratos —, além da impossibilidade de mensuração a partir do dia 60, em razão do estado das amostras, o que indica que essa temperatura está fora da faixa de estabilidade térmica da formulação, tanto com quanto sem os extratos.

Quanto ao pH, observou-se tendência consistente de valores mais baixos na amostra ativa em relação ao branco, em praticamente todas as condições e datas, o que sugere influência intrínseca dos extratos vegetais sobre o pH da preparação, e não necessariamente um processo de degradação.

**4.8 Relação dos resultados com o referencial teórico**

Os resultados observados são compatíveis com o comportamento esperado para sistemas semissólidos contendo extratos vegetais, conforme discutido na seção 2.8: a preservação da estrutura em temperatura ambiente e sob refrigeração, associada à degradação acentuada em temperaturas elevadas, reflete a sensibilidade térmica tanto do sistema gelificante quanto dos compostos fitoquímicos presentes nos extratos de camomila e calêndula. A tendência de degradação mais lenta a 40 °C e mais rápida a 50 °C é coerente com o princípio cinético descrito pelo modelo de Arrhenius (seção 2.9), segundo o qual a velocidade de degradação aumenta com a elevação da temperatura.

Do ponto de vista da aplicação pretendida, a estabilidade demonstrada nas condições de armazenamento doméstico e hospitalar mais prováveis — temperatura ambiente e refrigeração — é um resultado favorável, uma vez que um produto destinado ao cuidado tópico da flebite associada a cateteres de hemodiálise dificilmente seria armazenado em condições de calor extremo. Ainda assim, a instabilidade observada a 40 °C após 60 a 90 dias reforça a necessidade de orientações claras de armazenamento e de um prazo de validade conservador, caso o desenvolvimento do produto avance para etapas posteriores.

**4.9 Limitações do estudo**

Os dados apresentam limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O dia 90 apresentou oito dados faltantes no parâmetro densidade, o que fragiliza a leitura da tendência de longo prazo desse parâmetro nessa data específica. Além disso, a condição de estufa a 50 °C não permitiu a determinação de pH, viscosidade e densidade a partir do dia 60, o que limita a estimativa do grau de degradação nessa condição, ainda que a tendência observada até o dia 30 seja consistente com perda de estabilidade.

Por fim, o estudo não incluiu avaliações microbiológicas, ensaios de segurança dermatológica ou caracterização química quantitativa dos marcadores de camomila e calêndula, aspectos que deverão ser contemplados em etapas futuras da pesquisa.

### 4.10 Considerações sobre o potencial da formulação

A formulação desenvolvida, contendo extratos de *Matricaria recutita* L. e *Calendula officinalis* L., apresentou características físico-químicas compatíveis com uma preparação de uso tópico. Ao longo dos 90 dias, o produto mostrou-se estável quando armazenado em temperatura ambiente (com e sem exposição à luz) e sob refrigeração. Por outro lado, verificou-se instabilidade térmica dependente da temperatura: mais branda e tardia na estufa a 40 °C, e precoce e intensa na estufa a 50 °C.

É importante ressaltar que esses resultados dizem respeito ao comportamento físico-químico da formulação, não havendo, neste estudo, base para afirmar sua eficácia terapêutica no manejo da flebite associada a cateteres de hemodiálise.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo desenvolver uma formulação em gel contendo extratos de *Matricaria recutita* L. e *Calendula officinalis* L. e avaliar sua estabilidade físico-química sob diferentes condições de armazenamento, com vistas a uma futura aplicação no cuidado tópico da flebite associada a cateteres de hemodiálise. O objetivo foi atingido: a formulação foi desenvolvida, revisada a partir da observação de instabilidade inicial e submetida a um estudo ampliado de 90 dias segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA, complementado por uma etapa preliminar baseada no modelo cinético de Arrhenius.

Os resultados demonstraram que a formulação apresenta estabilidade físico-química satisfatória quando armazenada em temperatura ambiente ou sob refrigeração — condições mais próximas daquelas esperadas para um produto de uso doméstico ou hospitalar —, e instabilidade térmica progressiva em temperaturas elevadas, especialmente a 50 °C. O comportamento do pH sugere influência intrínseca e consistente dos extratos vegetais sobre a formulação, sem evidência clara de processo degradativo generalizado ao longo do período avaliado nas condições mais brandas.

Dessa forma, os resultados devem ser interpretados como uma etapa preliminar do desenvolvimento tecnológico de um produto fitoterápico tópico, que fornece subsídios para a continuidade da investigação — incluindo estudos de segurança dermatológica, avaliação microbiológica, caracterização química mais aprofundada dos extratos e da formulação final e eventuais ensaios de atividade biológica e eficácia — antes de uma possível aplicação no cuidado tópico da flebite associada ao cateter de hemodiálise. Este estudo não permite, portanto, recomendações de uso clínico do produto, mas fornece uma base farmacotécnica consistente para a continuidade da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, DF: ANVISA, 2004. (Série Qualidade em Cosméticos, v. 1).

EFSTRATIOU, E. et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, [*s. l.*], v. 18, n. 3, p. 173-176, 2012.

GORSKI, L. A. et al. Infusion therapy standards of practice, 8th edition. **Journal of Infusion Nursing**, [*s. l.*], v. 44, n. 1S, supl. 1, p. S1-S224, 2021. DOI: https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000396.

LOK, C. E. et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. **American Journal of Kidney Diseases**, [*s. l.*], v. 75, n. 4, supl. 2, p. S1-S164, 2020. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001.

MITTAL, M. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxidants & Redox Signaling**, [*s. l.*], v. 20, n. 7, p. 1126-1167, 2014. DOI: https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149.

MULEY, B. P.; KHADABADI, S. S.; BANARASE, N. B. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, Benin City, v. 8, n. 5, p. 455-465, 2009.

NERBASS, F. B. et al. Censo Brasileiro de Diálise 2023. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 47, n. 1, e20240081, 2025. DOI: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0081pt.

NICOLAUS, C. et al. *In vitro* studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, [*s. l.*], v. 196, p. 94-103, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.006.

PARENTE, L. M. L. et al. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v. 11, n. 4, p. 383-391, 2009. DOI: https://doi.org/10.1590/S1516-05722009000400005.

REIS, P. E. D. et al. Clinical application of *Chamomilla recutita* in phlebitis: dose response curve study. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 1, p. 3-10, 2011. DOI: https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000100002.

SRIVASTAVA, J. K.; PANDEY, M.; GUPTA, S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. **Life Sciences**, [*s. l.*], v. 85, n. 19-20, p. 663-669, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.09.007.

TENDEIRO, P. I. et al. Flebite associada a cateter venoso periférico e a administração de medicamentos: análise retrospetiva de incidentes. **Revista de Enfermagem Referência**, Coimbra, série 6, n. 2, e22069, 2023. DOI: https://doi.org/10.12707/RVI22069.

URBANETTO, J. S. et al. Fatores de risco para o desenvolvimento da flebite: revisão integrativa da literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 38, n. 4, e57489, 2017. DOI: https://doi.org/10.1590/1983-1447.2017.04.57489.

WATERMAN, K. C.; ADAMI, R. C. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, [*s. l.*], v. 293, n. 1-2, p. 101-125, 2005. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.12.013.

## CONTATOS

Contatos: Nicolas Bitman Amaral [bitman47.nick@gmail.com] e
Bruno Batista [bruno.silva@mackenzie.br]