

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 31/03/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ESTUDO FARMACODINÂMICO DO EXTRATO DE
CAMOMILA ADMINISTRADO TOPICAMENTE EM RATOS**

Ana Carolina Yamamoto Silva

Farmacêutica

2023

**D
I
S
S.
/
S
I
L
V
A**

**A.
C.
Y.**

**2
0
2
3**

**D
I
S
S.
/
S
I
L
V
A**

**A.
C.
Y.**

**2
0
2
3**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ESTUDO FARMACODINÂMICO DO EXTRATO DE
CAMOMILA ADMINISTRADO TÓPICAMENTE EM RATOS**

Discente: Ana Carolina Yamamoto Silva

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz

Coorientadora: Profa. Dra. Priscyla Daniely Marcato Gaspari

Coorientador: Prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos

**Dissertação de mestrado apresentado à
Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Ciência Animal**

2023

S586e

Silva, Ana Carolina Yamamoto

Estudo Farmacodinâmico do Extrato de Camomila Administrado
Topicamente em Ratos / Ana Carolina Yamamoto Silva. --
Jaboticabal, 2023

61 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Guilherme De Camargo Ferraz

Coorientadora: Priscyla Daniely Marcato Gaspari

1. Fitoquímica. 2. Transdermal drug delivery. 3. Ansiedade. 4.
Análise comportamental. 5. Ratos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Impacto potencial desta pesquisa

Esta pesquisa apresenta impacto positivo na área científica, técnico, social, econômico, educacional e cultural. Por apresenta-se como uma pesquisa inovadora e multidisciplinar, na área de Farmácia, Ciência animal e Veterinária, abrangendo as linhas: farmacognosia, fitoquímica, farmacotécnica, farmacologia, farmacodinâmica e comportamento animal.

Potential impact of this research

This research has a positive impact in the scientific, technical, social, economic, educational and cultural areas. By presents it self as an innovative and multidisciplinary research, in the area of Pharmacy, Animal Science and Veterinary Science, covering the lines: pharmacognosy, phytochemistry, pharmacotechnics, pharmacology, pharmacodynamics and animal behavior.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDO FARMACODINÂMICO DO EXTRATO DE CAMOMILA
ADMINISTRADO TOPICAMENTE EM RATOS

AUTORA: ANA CAROLINA YAMAMOTO SILVA

ORIENTADOR: GUILHERME DE CAMARGO FERRAZ

COORIENTADORA: PRISCYLA DANIELY MARCATO GASPARI

COORIENTADOR: JAIRO KENUPP BASTOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área:
Fisiologia e Bem Estar Animal pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. GUILHERME DE CAMARGO FERRAZ (Participação Virtual)
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV UNESP Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
gov.br GUILHERME DE CAMARGO FERRAZ
Data: 14/04/2023 18:33:19-0300
Verifique em <https://validar.br.gov.br>

Prof.Dr. WALTER HEINZ FERINGER JUNIOR (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES Santos/SP

Documento assinado digitalmente
gov.br WALTER HEINZ FERINGER JUNIOR
Data: 14/04/2023 10:58:43-0300
Verifique em <https://validar.br.gov.br>

Prof. Dr. VICTOR PENA RIBEIRO (Participação Virtual)
Department of agricultural research - Natural Products Research Unit / University of Mississippi - Oxford,
MS/Estados Unidos da América

Documento assinado digitalmente
gov.br VICTOR PENA RIBEIRO
Data: 14/04/2023 13:09:28-0300
Verifique em <https://validar.br.gov.br>

Jaboticabal, 31 de março de 2023

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Ana Carolina Yamamoto Silva, 06 de setembro de 1994, Ribeirão Preto, São Paulo - Filha de João Roberto da Silva e Tomoe Fátima Yamamoto Silva. Ingressou no curso de Ciências Farmacêuticas na Universidade de Brasília, Câmpus plano piloto, em outubro de 2012. Durante a graduação foi monitora, voluntária, da disciplina “Botânica”. Foi aluna de iniciação científica, voluntária, no Laboratório de Farmacologia Molecular, sob a orientação da Profa. Dra. Angélica Amatto e Profa. Dra. Bruna Teles Soares Beserra, com o tema “Efeito da modulação da microbiota intestinal sobre a ação da estimulação beta3-adrenérgica no tecido adiposo marrom”. Durante toda graduação participou também de atividades acadêmicas extracurriculares: membro do Centro Acadêmico de Farmácia da UnB; Sócia-Fundadora e Diretora de Projetos da Terapêutica Jr. - Empresa Júnior do Curso de Farmácia da Universidade de Brasília; Sócia-Fundadora da Atlética do Curso de Farmácia da Universidade de Brasília; Participante da Liga do Riso do Curso de Enfermagem da Universidade de Brasília; Monitora do Projeto Doce Desafio do Curso de Educação Física da Universidade de Brasília. Em junho de 2016 ingressou no estágio, no setor de controle de qualidade físico-química, na Medley, indústria farmacêutica. Em 2017 cumpriu estágios curriculares na Drogaria Brasil, Farmácia Escola do Hospital Universitário de Brasília e na Farmácia Hospitalar do Hospital Universitário de Brasília.

“Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito bela para ser insignificante.”

Charles Chaplin

Dedico à humanidade, que possam enxergar e sentir o amor deste trabalho e a vasta magia da química e física em cada tópico! Transmitindo para as plantas, animais e seu semelhante, pois se há humanidade é por haver natureza.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar os agradecimentos à Deus e toda natureza, por possibilitar estar aqui, para poder viver e evoluir.

Com muito respeito e honra, venho agradecer aos meus pais, João Roberto e Tomoe, seres humanos excepcionais, ativos, participativos em minha vida e na sociedade. São eles quem me inspiram a inspirar a vida, quem direciona meus passos e me apoiam em minhas escolhas, quem me ensinaram a ser feliz, olhar o mundo com respeito, olhos curiosos, e a trabalhar para me realizar e conquistar meu caminho.

À minha eterna amiga (*in memoriam*), parceira de vida, de estudos, risadas, broncas, cozinha, café, refeições e passeios. Minha avó, amada avó, “batiam”, Shigueko Yamamoto, quem incansavelmente me incentivava, me ajudava a passar pelos meus maiores desafios, e nunca cansava de dizer: Carol, você vai vencer!

À minha Avó Claide Galbeiro da Silva, quem sempre acreditou em mim, me inspira com suas histórias, e me enche de vitalidade com muito amor. Uma mulher forte, com a história de muito trabalho árduo.

Ao meu irmão Du, brilhante e bondoso Du, desde o início da vida caminha, cresce e se desenvolve ao meu lado, não hesitou em me ajudar nessa jornada de pós-graduanda, como em todas as outras.

Ao meu sobrinho Pedro, por ser luz, alegria e amor em nossas vidas, uma criança amorosa, inteligente e que também não hesitou em me ajudar nessa jornada.

Aos meus avôs (*in memoriam*), Taketoci Yamamoto e João da Silva, pessoas únicas, não mediram esforços para ver a família prosperar, não mediram amor para dar, e os ensinamentos vieram com seu apenas existir de integridade e amorosidade.

À Homeoderm em Jaboticabal-SP, Sítio Córrego Seco em Jaboticabal-SP, casa dos meus avós maternos em Jaboticabal-SP e casa dos meus avós paternos em Pirangi-SP, Lugares onde cresci, convivi e me fez quem sou hoje.

Ao gato temporário de estimação, mas muito estimado e amado, Francisco, que nos momentos difíceis sempre me trazia um presente.

Aos meus familiares pela torcida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz, por abrir as portas, me permitir aprender no Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino-LAFEQ. Pela paciência com uma profissional de outra área, e por me ensinar e guiar sempre que precisei. Por querer fazer e ser diferença no mundo, pelo entusiasmo e realizar o trabalho com tanto amor, dedicação, alegria e excelência.

Aos meus coorientadores, Prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos e Profa. Dra. Piscyla Daniely Marcato Gaspari, por não hesitarem em me receber e acolher em seus trabalhos, laboratórios, pela confiança, apoio e por acreditarem na humanidade com valores e amores por tudo o que façam, pela excelência.

À Profa. Dra. Paola Castro Moraes, por estar sempre disposta a guiar e ajudar, a qualquer momento.

À Banca examinadora da defesa deste trabalho, Prof. Dr. Walter Heinz Feringer Júnior e Dr. Victor Pena Ribeiro, pelo aceite do convite para enriquecerem ainda mais esta pesquisa.

Às bancas examinadoras da qualificação do projeto e exame geral de qualificação, Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola e Profa. Dra. Lizandra Amoroso, Profa. Dra. Kênia Cardoso Bicego, Prof. Dr. Luciano Hauschild e Prof. Dr. Matheus José Rodrigues Paranhos da Costa, por primeiramente aceitarem o convite, e por contribuírem com minha formação, através de seus compartilhamentos de conhecimentos ricos e pertinentes.

À Profa. Dra. Paola Castro Moraes, por estar sempre disposta a guiar e ajudar, a qualquer momento.

À Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli, por me receber com tamanha educação e receptividade, e abrir as portas para nosso laboratório e colegas de trabalho.

Ao Prof. Dr. Leandro Machado Rocha, por ser um profissional e ser humano admirável e único.

A todos os colegas do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), e do

Laboratório de Nanobiotecnologia Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP). Em especial, Taís, Rogério, Matheus, Yasmin, Carol, Jhonatan e Franciele, quem me ensinaram, sempre solícitos, gentis e compartilhando boas conversas e trocas de ideia.

Ao Dr. Eduardo José Crevelin, quem me guiou, apoiou ensinou muito sobre cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massa. Uma pessoa que tornou-se parceiro de trabalho, a quem desejo prosperidade, saúde paz, e muita alegria.

À Dra. Aline Mayrink de Miranda, uma profissional que não mede esforços, proatividade e carinho para ajudar e fazer o bem. Uma pessoa querida por mim e por todos, uma amiga.

À Dra. Jennyfer Andrea Aldana Mejía, por sua excelência e dedicação pessoal e profissional. Por me ensinar e ajudar sempre que precisei, desde meu primeiro dia no Laboratório de Farmacognosia. Uma pessoa muito querida.

Ao Mário Sadaiti Ogasawara, pela paciência e grandes ensinamentos técnicos e sábios. Onde há boas pessoas, o trabalho é feito sem pressa de acabar. Uma ótima surpresa da vida pelo Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP)

À Angélica Dos Santos Cunha Chellegati, uma grande mulher, quem incentiva todos ao seu redor, realiza tudo com muita dedicação e cuida de todos do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), com muito amor.

Ao M.V. Dr. Pedro Trindade, pelo apoio e ensinamentos em toda trajetória do mestrado.

À Angela, Rodrigo e Euclides do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, pela dedicação e pontualidade conosco do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal. Pelas gentilezas e alegrias.

Ana Maria Pinheiro, um grande presente do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

(USP), quem me ajudou, se tornou uma linda amiga e antes de ontem (03/02/2023) nos deu dois presentinhos lindos, em forma de bebês.

À Catarina Mariano Castro, quem o LAFEQ me apresentou, uma mulher, graduanda capaz e realizadora, quem veio a ser uma grande amiga, compartilhando estudos, dificuldades e alegrias.

Aos colegas do LAFEQ: Júlia Ribeiro, Thais, Nathali, Thayssa, Guilherme, Ivan, Izabele, Júlia Augusto, Vinicius, Victória, Amanda, Larissa, Carol, Helen, Nathieli, pela mão estendida, trabalho incansável, qualidade sem medida e 100% de dedicação.

Às amigas Nayara e Vanilde, que a Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, me presenteou! Pessoas que sempre me apoiaram e deixaram meus dias mais leves.

Aos meus amigos de infância, de vida: Juliana, Carolzinha, Bárbara, Marcella, Giulia, Gustavinho, Gui e Bia, quem me acompanham em todas as fases, também me deram pouso em Ribeirão Preto, foram essenciais, como sempre são, em minha jornada.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e a todos os professores e funcionários, pelo trabalho, apoio e acolhimento. Ao setor de Pós-Graduação, Protocolo, CEUA, Transporte, Audiovisual e Financeiro, pela paciência, gentileza e orientações.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), pelo acolhimento, disponibilidade e comprometimento.

À Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), pelo acolhimento, disponibilidade e comprometimento.

Ao Chapadão, Centro de Equestre 3 Corações e Centro de Treinamento Rancho do Vale, por serem meus incentivadores, inspiração amigos que o cavalo me apresentou.

À Universidade onde me formei, Universidade de Brasília (UnB), por me apresentar um mundo diversificado, com valores, pessoas e entre tantas diferenças, onde aprendi a viver como ser humano e profissional.

À Camila, Bárbara e Nina, mães que me acolheram em projeto Waldorff para, enquanto ainda estudava Ciências Farmacêuticas na UnB, cuidar de seus bens mais preciosos, seus filhos, onde aprendi e contribui para minha formação pessoal e profissional, de como eu olho o mundo.

À minha saudosa, eterna e sempre presente Host Family, Larrenaga's Family, Rachel, Joe, Emilia, Ava, Papa, Mima e Nana. Presentes que Los Gatos, Califórnia, Estados Unidos, me surpreendeu e presenteou. Onde também agradeço, pois estou onde estou hoje, com crescimento, amor, profissionalismo, leveza e confiança.

A todas as pessoas que participaram e passaram com contribuição.

Aos cavalos e animais do LAFEQ e da equinocultura, por nos ajudarem a contribuir com um futuro melhor.

À CAPES, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A todos meus antepassados.

Muitíssimo obrigada a tudo e todos!

Muitíssimo obrigada, à Fé!



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



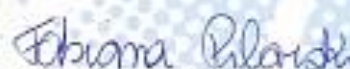
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo farmacodinâmico do extrato de camomila por via tópica em ratos**", protocolo nº 8536/22, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 16 de novembro de 2022.

Vigência do Projeto	17/11/2022 a 04/04/2023
Espécie / Linhagem	<i>Rattus norvegicus</i> / Wistar
Nº de animais	240
Peso / Idade	± 200g / 5 a 6 semanas
Sexo	Machos
Origem	FCAV – UNESP Jaboticabal

Jaboticabal, 16 de novembro de 2022.


Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA



Pró-Reitoria de
Cultura e Extensão Universitária

ATESTADO DE MATRÍCULA

ATESTO, atendendo o requerimento da interessada, que **Ana Carolina Yamamoto Silva**, RG 36.505.446-X, nº USP 12658858, é aluna regularmente matriculada da Atividade de Prática Profissionalizante: Desenvolvimento de Gel Transdérmico com Extrato de Camomila para Equinos, ministrado pelo Departamento de Ciências Farmacêuticas do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, com carga horária total de 1136:00 horas no período do projeto de 16/08/2021 a 31/01/2023.



A autenticidade deste documento pode ser verificada na página da Universidade de São Paulo em <http://uspdigital.usp.br/webdoc>.
Informe o código de controle: LS87-H5YA-WBMR-WYQB

ESTUDO FARMACODINÂMICO DO EXTRATO DE CAMOMILA ADMINISTRADO TÓPICAMENTE EM RATOS

RESUMO - A *Matricaria recutita*, popularmente conhecida como camomila, refere-se à uma planta medicinal milenarmente utilizada pela população, estudada e registrada na literatura a partir de sua atividade ansiolítica e antidepressiva. Entretanto, no que se refere ao uso da do extrato de camomila por via tópica para obter ações ansiolíticas ou sedativa leve, não existem estudos na literatura, até agora. Inicialmente foi obtido o extrato seco de camomila, feita a caracterização do perfil fitoquímico. Foram realizadas análises por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLUE-EM), além disso, foi realizado o isolamento de composto do extrato de camomila por cromatografia de exclusão molecular em Sephadex LH-20, seguido de CLAE-DAD em coluna semi-preparativa, seguida da caracterização destes compostos por ressonância magnética nuclear. Na etapa de incorporação do extrato de camomila em veículo para formulação tópica, foi realizado teste de solubilidade em óleo, incorporação do extrato em uma formulação transdérmica, análise de reologia e estabilidade preliminar. A avaliação farmacodinâmica da formulação foi avaliada em experimentação animal, sendo utilizados 120 ratos machos. Os animais foram distribuídos em cinco grupos experimentais, sendo grupo controle (GC); grupo controle positivo, com administração de diazepam (GCP); grupo tratamento com extrato 36 mg/Kg (GT₃₆); grupo tratamento com extrato 72 mg/Kg (GT₇₂) e, o grupo tratamento com o isolado z-dicicloéter 9 mg/Kg (GT_D). Administração aconteceu por via tópica. O teste realizado foi o Labirinto de Cruz Elevada, e os animais avaliados conforme o tempo de permanência em ambos os braços (aberto e fechado) e número de entradas e saídas, durante cinco minutos. As avaliações aconteceram em quatro momentos. Os dados consistentes com uma distribuição normal foram avaliados por análise de variância univariada (*One-way ANOVA*, seguida pelo pós-teste de *teste-t*), utilizando-se o *software* Sigmaplot®. As diferenças foram consideradas significativas para valor de $p < 0,05$. Análise fitoquímica, apresentou composto majoritário distinto de seu marcador padronizado pela farmacopeia, apigenina-7-O-glicosídeo, identificado como z-

dicicloéter. A escolha dos componentes do veículo foram: goma guar e óleo de alecrim. Na avaliação comportamental apresentou-se significância estatística no momento M30 e M180. Tais fatos devem ser mais bem investigados, mas já evidenciam diferenças entre doses, biodisponibilidade. Conclui-se, a importância da caracterização fitoquímica para desenvolvimento de produtos, e avaliação desses em animais. Nesse destaca-se o composto isolado z-dicicloéter, o qual foi avaliado pela primeira vez, em ratos em teste comportamental.

Palavras-chave: Fitoquímica, transdermal drug delivery, ansiedade, análise comportamental, ratos

PHARMACODYNAMIC STUDY OF CHAMOMILE EXTRACT ADMINISTERED TOPICALLY IN RATS

ABSTRACT - *Matricaria recutita*, popularly known as chamomile, refers to a medicinal plant that has been used for thousands of years by the population, studied and recorded in the literature based on its anxiolytic and antidepressant activity. However, with regard to the use of topical chamomile extract to obtain anxiolytic or mild sedative actions, there are no studies in the literature so far. Initially, the dry extract of chamomile was obtained, and the phytochemical profile was characterized. Analyses were carried out by high performance liquid chromatography coupled to a diode array detector (HPLC-DAD), thin layer chromatography (TLC), ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry (CLUE-MS). The isolation of the compound from the chamomile extract was performed by molecular exclusion chromatography on Sephadex LH-20, followed by HPLC-DAD in a semi-preparative column, followed by the characterization of these compounds by nuclear magnetic resonance. In the step of incorporating the chamomile extract into a vehicle for topical formulation, an oil solubility test was performed, incorporation of the extract into a transdermal formulation, rheology analysis and preliminary stability. The pharmacodynamic evaluation of the formulation was evaluated in animal experiments, using 120 male rats. The animals were divided into five experimental groups, the control group (CG); positive control group, with administration of diazepam (GCP); treatment group with extract 36 mg/Kg (GT₃₆); treatment group with extract 72 mg/Kg (GT₇₂) and the treatment group with isolated z-dicycloether 9 mg/Kg (GT Z_D). Administration took place by topical route. The test performed was the Maze of Cruz Elevada, and the animals were evaluated according to the time spent in both arms (open and closed) and the number of entrances and exits, for five minutes. The evaluations took place in four moments. Data consistent with a normal distribution were evaluated by univariate analysis of variance (One-way ANOVA, followed by t-test post-test), using Sigmaplot® software. Differences were considered significant for p value < 0.05. Phytochemical analysis showed a major compound distinct from its marker standardized by the pharmacopoeia, apigenin-7-O-glycoside, identified as z-

dicycloether. The choice of vehicle components were: guar gum and rosemary oil. The behavioral assessment showed statistical significance at M30 and M180. Such facts should be better investigated, but already show differences between doses, bioavailability. It concludes, the importance of phytochemical characterization for product development, and evaluation of these in animals. In this, the isolated compound z-dicycloether stands out, which was evaluated for the first time in rats in a behavioral test.

Keywords: Phytochemistry, transdermal drug delivery, anxiety, animal behavior, rats

1. INTRODUÇÃO

Desde as primeiras civilizações os vegetais são utilizados para tratamentos de enfermidades. Tais espécimes são conhecidas como plantas medicinais, que são observadas, analisadas e estudadas ao longo dos séculos para determinação de suas funções curativas, cada qual com sua propriedade (CRF – SP, 2019; ANVISA, 2020).

No entanto, na abordagem de temas que apresentam tópicos sobre cura, saúde, farmácia ou medicina é preciso mencionar as plantas medicinais e a fitoterapia, dois elementos observados empírica e cientificamente, desde os primórdios da humanidade, como base das formulações medicamentosas. As plantas medicinais acompanham a evolução mundial e a modernização, um momento marcante foi a implementação do setor industrial.

Consequentemente, a indústria farmacêutica trouxe os fitoterápicos, medicamentos produzidos e obtidos a partir das plantas medicinais, fato que foi considerado avanço para área da saúde, pela possível implementação de curas tradicionais e milenares, por meio do conhecimento científico e seguro, proporcionando a quebra de mitos e crenças populares como “o natural não faz mal” (Teske et al., 1995; ANVISA, 2020).

Dentre as plantas medicinais utilizadas pela população brasileira na fitoterapia, encontra-se a camomila, *Matricaria chamomilla* L., da família Asteraceae, considerada com sinônimos botânicos, entre elas, duas com maior importância: *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, *Matricaria recutita* L. e *Chamaemelum chamomilla* (L.) E.H.L. Krause. Pluralidade que se estende ao possuir também diversas nomenclaturas populares, sendo cinco delas apresentadas como: Camomilla, Camomila alemana, camomila-dos-alemães, chamomile e matricaria. Também pode ser encontrada em diferentes lugares: Estados Unidos da América, na região do Mediterrâneo do norte da África, Ásia Ocidental e cultivada em diferentes países, de acordo com o Ministério da Saúde, (2015).

A Camomila é estudada para elucidar e analisar seus efeitos terapêuticos, cujos estudos revelaram potenciais efeitos anti-inflamatório, imunomodulador, anti-hiperglicêmico, anticâncer, antipruriginoso, cicatrizante, antimicrobiano, antialérgico,

bem como eficácia no tratamento de mucosite oral, depressão, estresse, ansiedade e distúrbios gastrointestinais. Em questão, o tratamento da ansiedade, a camomila é apresentada, com o flavonóide apigenina, em dose padronizada, supostamente com ação farmacológica pela interação no receptor ácido gama aminobarbitúrico (GABA) A, ou como estimulador do "*Brain-derived neurotrophic factor*" (BDNF) (Gupta et al., 2010; Amsterdam et al., 2009; Amsterdam et al., 2013).

No entanto, um fator de suma importância, que deve ser levado em consideração, é a via de administração, a qual influencia diretamente na absorção e integridade do fármaco de interesse. Sendo a via tópica, um processo não invasivo, ela também favorece a permeação dos flavonóides, compostos altamente lipofílicos (ANFARMAG, 2005; Jangdey et al., 2017).

Contudo, a literatura demonstrou escassez e interesse sobre o efeito da camomila, sendo uma terapia com seu mecanismo de ação no sistema nervoso central não elucidado totalmente, envolvendo um possível potencial farmacológico do flavonoide apigenina. Mas ainda é necessário mais estudo e detalhamento sobre os efeitos farmacodinâmicos e terapêuticos, para contribuição e abertura de novas descobertas na Medicina Veterinária e Farmacêutica, visando a qualidade de vida dos animais humanos e não-humanos.

6. CONCLUSÕES

Os achados desta pesquisa mostraram a importância da fitoquímica para identificação, quantificação, caracterização e padronização dos produtos naturais. Este processo possibilitou a identificação, quantificação e isolamento do composto apigenina-7-O-glicosídeo, inicialmente não identificado, e o isolamento e identificação z-dicicloéter, composto aparentemente majoritário na faixa de onda da apigenina-7-O-glicosídeo.

A farmacotécnica permitiu definir quais os insumos ideais para produção do produto final, considerando o uso de óleo como incorporador do extrato, o qual qualitativamente não houve a solubilidade adequada. O teste reológico viabilizou a goma guar como a ideal nesta ocasião, e através da centrifugação permitiu analisar a estabilidade, inicialmente não havendo alterações significativas.

As avaliações *in vivo* abriram o caminho para estudo do “washout” da apigenina-7-O-glicosídeo, relatado pela literatura, comparando com momentos M2, M30, M60 e M180, de análise animal comportamental, nos quais, inicialmente, os grupos tratamentos 36 mg/Kg e 72 mg/Kg mostram-se condizentes com o “washout”. Diferentemente, o grupo tratamento z-dicicloéter, mostrou aumento do tempo de permanência e número de entradas no braço aberto do momento M2 ao M60 e M180.

Entretanto, há possível potencial do extrato de camomila, administrado topicamente, atingir o nível sistêmico. Portanto, é preciso mais testes e análises investigativas para reconhecer que a atividade ansiolítica e sedativa leve da camomila, se deve a atividade da apigenina-7-O-glicosídeo, a qual pela literatura vem se mostrando ser forte candidata.

Contudo, os estudos de produtos naturais resgatam tradições milenares, e submetem a novos desafios e descobertas. Este foi um trabalho que abordou a tradição e conhecimento científico vasto da *Matricaria recutita*, camomila, com o desafio de uma nova via de administração para essa planta, até agora não estudada cientificamente, com o propósito da administração tópica, visando atividade sistêmica.

Embora fosse interessante ter avaliado a atividade da apigenina-7-O-glicosídeo isolada *in vivo*, não sendo possível por não haver quantidade suficiente. Mas encontra partida é interessante a investigação de doses menores da administração de extrato de camomila e apigenina-7-O-glicosídeo.

como nesse estudo, Neste trabalho destaca-se o composto z-dicicloéter, que no teste de avaliação comportamental e no teste de labirinto em cruz elevada, em diferentes momentos apresentou atividade no delineamento experimental *in vivo*, avaliado pela primeira vez neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP).

Ao Laboratório de nanobiotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CRF-SP. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 4. ed. São Paulo: Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente comissão assessora de plantas medicinais e fitoterápicos, 2019.

Teske M, Tretine AM (1995) **Compêndio de Fitoterapia 3^a ed.** Curitiba: Herbarium

ANVISA. **Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais** (2020). Disponível em:< <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos>>. Acesso: 20 fev. 2021.

Wagner H, E WISENAUER, M. **Fitoterapia – Fitofármacos, Farmacologia e Aplicações Clínicas**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

Gupta V.; Mittal P.; Bansal, P (2010) **Pharmacological Potential of Matricaria recutita**-A Review. v. 2, n. 1, p. 5.

Farmacopeia Brasileira 4^a ed. (1988) São Paulo: Atheneu.

Ministério da Saúde e Anvisa (2015) **Monografia da espécie *Matricaria chamomilla* L. (= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, CAMOMILA).**

Lima SS, Lima FRO, Oliveira GL (2019) Aspectos farmacológicos da *Matricaria recutita* (Camomila) no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e sintomas depressivos. **Visão Acadêmica**, v. 20, n. 2.

Amsterdam JD, Li Y, Soeller I (2009) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral *Matricaria recutita* (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 378–382.

Mao JJ, Li QS (2015) Long-Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial. **Journal of Clinical Trials**, v. 04, n. 05.

Amsterdam JD, Shults J, Soeller I (2013) Chamomile (*Matricaria recutita*) May Have Antidepressant Activity in Anxious Depressed Humans - An Exploratory Study. p. 10.

Baldwin AL, Chea I (2018) Effect of Aromatherapy on Equine Heart Rate Variability. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 68, p. 46–50.

Arruda JT, Approbato FC, Maia MCS, *et al.* (2013) Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, p. 66–71.

Pisa NJP (2018) Fitoquímica de plantas medicinais para a saúde mental de equinos- revisão de literatura. p. 26.

Fitorerapia Magistral (2005) – **Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos**. São Paulo: Anfarmag.

Vieira CF, Pinheiro AV (2004) **Formulário veterinário farmacêutico**. São Paulo: Pharmabooks.

Salehi B, Venditti A, Sharifi-rad M (2019) The Therapeutic Potential of Apigenin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1305.

MIINISTÉRIO DA SAÚDE. O que significa ter saúde? Saudebrasil.gov.br, 2020.

Lofgren EA, Rice BMG, Brady CM (2020) Exploring Perceptions of Equine Welfare Scenarios Using a Positive Approach. **Journal of Applied Animal Welfare Science**, p. 1–8.

Horseman SV, Buller H, Mullan S (2017) Equine Welfare in England and Wales: Exploration of Stakeholders' Understanding. **Journal of Applied Animal Welfare Science**, v. 20, n. 1, p. 9–23.

Wong D, Buechner MV, Mannign T (2005) Equine Skin: Structure, Immunologic Function, and Methods of Diagnosing Disease. p. 11.

Souza MV (2003) **Ativos dermatológicos**. São Paulo: Tecnopress Editora e Publicidade Ltda.

Baumann L (2004) **Dermatologia Cosmética - Princípios e Prática**. Rio de Janeiro: Revinter.

Tang D, Chen K, Huang L, et al. (2017) Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 13, n. 3, p. 323–330.

Viola H.; Wasowski C, Levi SM et al. (1995) Apigenin, a Component of *Matricaria recutita* Flowers, is a Central Benzodiazepine Receptors-Ligand with Anxiolytic Effects. **Planta Medica**, v. 61, n. 03, p. 213–216.

Zanolli P, Avallone R, Baraldi M (2000) Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. **Fitoterapia**, v. 71, p. S117–S123.

Avallone R, Zanolli P, Puia G et al. (2000) Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. **Biochemical Pharmacology**, v. 59, n. 11, p. 1387–1394.

Campbell EL, Chebib M, Johnston GAR (2004) The dietary flavonoids apigenin and (-)-epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABAA receptors. **Biochemical Pharmacology**, v. 68, n. 8, p. 1631–1638.

Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J et al. (2003) Antidepressant-Like Effects of Apigenin and 2,4,5-Trimethoxycinnamic Acid from *Perilla frutescens* in the Forced Swimming Test. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 4, p. 474–480.

Chaurasiya N, Ibrahim M, Muhammad I et al. (2014) Monoamine Oxidase Inhibitory Constituents of Propolis: Kinetics and Mechanism of Inhibition of Recombinant Human MAO-A and MAO-B. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18936–18952, 2014.

Weng L, Guo X, Li Y et al. (2016) Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 774, p. 50–54.

Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019)

Zamur G, Araújo RA, Mataqueiro MI et al. (2011) Comparação dos efeitos sedativos e/ou antinociceptivos dos tranquilizantes acepromazina, levomepromazina e azaperone em equinos. p. 10.

Gozalo MM, Oliveira AR, Fonseca MW et al. (2019) Sedative and antinociceptive effects of different detomidine constant rate infusions, with or without methadone in standing horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 4, p. 530–536.

Trindade EPH, Ferraz CG, Lima PML et al. (2019) Eye Surface Temperature as a Potential Indicator of Physical Fitness in Ranch Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 75, p. 1–8.

Simon EL, Gaughan EM, Epp T et al. (2006) Influence of exercise on thermographically determined surface temperatures of thoracic and pelvic limbs in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 12, p. 1940–1944.

Jepps OG, Dancik Y, Anissimov Y et al. (2013) Modeling the human skin barrier – Towards a better understanding of dermal absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 65, p.152-168.

Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin et al. (2012) Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, p. 26-40.

Schuplein RJ (1965) Mechanism of percutaneous adsorption. I. Routes of penetration and the influence of solubility, **J. Invest. Dermatol**, v. 45, p. 334–346.

Lee J, Ha SK, Kim Y et al. (2017) Effects of friedelin on the intestinal permeability and bioavailability of apigenin. **Pharmacological Reports**, v. 69, n. 5, p. 1044–1048.

Jangdey MS, Gupta A, Saraf S (2017) Fabrication, *in-vitro* characterization, and enhanced *in-vivo* evaluation of carbopol-based nanoemulsion gel of apigenin for UV-induced skin carcinoma. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 1026–1036.

Gobbo NL, Lopes, NP (2007) Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374–381.

Souza JRP, rocha JN, Melo JM, et al. (2006) Ação do estresse térmico na sobrevivência de mudas e produção de camomila originadas de sementes importadas e nacionais. **Horticultura Brasileira**, v. 24, n. 2, p. 233–236.

Amaral W, Deschamps C, Favaretto N, et al. (2008) Desenvolvimento, rendimento e composição de óleo essencial de camomila [*Chamomila recutita* (L.) Rauschert] sob adubação orgânica e mineral. **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, v.10, n.4, p.1-8.

Bjorn AI, Monja PS, et al. (2012) Rheological Characterization. **Biogas**, p. 64.

Montaghi S, Herik H M D, Sepehri G, et al. (2022) The anxiolytic effect of salicylic acid is mediated via the GABAergic system in the fear potentiated plus maze behavior in rats. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 2, p. 1133–1139.

El-salamouni N S, Ali M M, El-Hady S A A, et al. (2020) Evaluation of chamomile oil and nanoemulgels as a promising treatment option for atopic dermatitis induced in rats. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 17, n. 1, p. 111–122.

Vashisth I, Ahad A, Aqil M, et al. (2014) Investigating the potential of essential oils as penetration enhancer for transdermal losartan delivery: Effectiveness and mechanism of action. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 5, p. 260–267.

Quiñones O G, Hossy B H, Padua T A, et al. (2018) Copaiba oil enhances *in vitro/in vivo* cutaneous permeability and *in vivo* anti-inflammatory effect of celecoxib. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 964–975.

Karpanen T J, Conway B R, Worthington T, et al. (2010) Enhanced chlorhexidine skin penetration with eucalyptus oil. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 278.

Akbari J, Saeedi M, Farzin D, et al. (2015) Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of diclofenac from topical gel. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 10, p. 1442–1447.

Firmino C R, Soares V C G, Bejati A L, et al. (2011) avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de jundiá – sp. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v 05.

ANVISA. **Séries Temáticas - Cosméticos** (2004) v. 1.

Pereira S F D R, Belfort M G S, Lucena V B, et al. (2021) Características físico-químicas de um sérum desenvolvido à base do óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*) para pele idosa. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 95, n. 33.

SILVA F V F, Santos M C, Neiva L D B, et al. (2019) Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaífera officinalis* L. (copaíba). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 30, p. e974.

Buono-core G E, Nuñez, M V, Lucero A, et al. (2011) Structural elucidation of bioactive principles in floral extracts of german chamomille (*matricaria recutita* L.). **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 56, n. 1, p. 549–553.

Rezaei K A P, Gurbuz B, Uyanik M, et al. (2015) Volatile Constituents Variability in *Matricaria chamomilla* L. From Ankara, Turkey. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 18, n. 1, p. 255–260

Slavik B, Roehrer S, Loos H M, et al. (2021) Isolation of sesquiterpenoids from *Matricaria chamomilla* by means of solvent assisted flavor evaporation and centrifugal partition chromatography. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, n. 17, p. 4387–4396.

Peng H Y, Zhang X H, Xu J Z (2016) Apigenin-7-O- β -d-glycoside isolation from the highly copper-tolerant plant *Elsholtzia splendens*. **Journal of Zhejiang University-SCIENCE B**, v. 17, n. 6, p. 447–454.

Sezen K E, Hanci H, Koca M, *et al.* (2023) Some Bioactivities of Isolated Apigenin-7-O-glucoside and Luteolin-7-O-glucoside. **Applied Sciences**, v. 13, n. 3, p. 1503.

The United States Pharmacopeia – National Formulary 30^a ed. (USP30 – NF25), 2007. The United States Pharmacopeia Convention.