



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

YASMIM TARANTO DE FREITAS

**Desenvolvimento de gel contendo extrato hidroetanólico de *Varronia*
curassavica Jacq (erva-baleeira)**

Araraquara, SP

2023

YASMIM TARANTO DE FREITAS

Desenvolvimento de gel contendo extrato hidroetanólico de *Varronia curassavica* Jacq (erva-baleeira)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientador(a): Prof.(a). Dr.(a). Raquel Regina Duarte Moreira

Coorientadora: Prof^a Dr^a Vera Isaac

Araraquara, SP

2023

F866d Freitas, Yasmim Taranto de.
Desenvolvimento de gel contendo extrato hidroetanólico de
Varronia curassavica Jacq (erva-baleeira) / Yasmim Taranto de Freitas.
– Araraquara: [S.n.], 2023.
41 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia
Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Raquel Regina Duarte Moreira.
Coorientadora: Vera Borges Isaac.

1. *Varronia Curassavica* Jacq. 2. Erva-baleeira. 3. Gel. 4. Farmácia
Viva. 5. Desenvolvimento de formulação. 6. Estabilidade acelerada. I.
Moreira, Raquel Regina Duarte, orient. II. Isaac, Vera Borges, coorient.
III. Título.

Agradecimentos

À minha família que, mesmo distante fisicamente, sempre esteve junto comigo durante toda a graduação, dando-me apoio e motivação para continuar. Sou muito grata por toda liberdade e confiança. Amo vocês!

À minha melhor amiga de infância, Bruna, muito obrigada por estar sempre comigo em todos os momentos e, principalmente, durante esse tempo de graduação, no qual mesmo distante sempre esteve ali para me ouvir e apoiar!

Às minhas irmãs da república Amoricana, Isabella, Júlia, Letícia, Marina e Paulinha, não sei o que seria da minha vida em Araraquara sem cada uma de vocês. Sou imensamente grata por todos os ensinamentos, risadas, conversas de madrugada, churrascos de domingo, ceias de Natal, fofocas pós festinhas, filminhos na sala...espero nunca esquecer de todos os momentos que vivemos no apê 64-B. Com toda certeza, tiveram grande parcela na pessoa que sou hoje em dia. Amo vocês pra sempre.

Às minhas amigas Vitorinha, Dhabi, Sorte, Yukie, Nenê e Neve por toda a ajuda durante os vários momentos complicados desta etapa, por todas as risadas, por todas as fofocas, por todas as sonecas no saguão... Vocês foram e são essenciais!

À Bateria, bateria universitária, que foi essencial para os momentos de descontração no campus. Sou eternamente grata por todos os amigos que fiz, por todas as risadas e aprendizados. Minha graduação foi 100% mais leve por conta de vocês e irei sentir muita falta.

À minha orientadora Profa. Dra Raquel Regina Duarte Moreira, o agradecimento especial pela confiança que me foi depositada, por toda orientação, incentivo, paciência, compreensão, ensinamentos e atenção.

À minha coorientadora Profa. Dra. Vera Lucia Borges Isaac, pelos ensinamentos e apoio técnico para realização das análises, por toda atenção e orientação. E, também, por manter abertas as portas do laboratório de Cosmetologia para que eu pudesse desenvolver o trabalho.

Ao Técnico do laboratório de Farmacognosia Caio, por ter me ajudado, além de sua função, a conseguir as matérias primas necessárias para este trabalho.

À Farmácia da Natureza, em especial ao Victor, responsáveis pelo plantio, preparação e disponibilização do extrato de erva-baleeira, para que esse trabalho pudesse ser realizado.

Resumo

O Brasil, por sua vasta biodiversidade, possui grande potencial para a implantação da Fitoterapia como recurso terapêutico no Sistema Único de Saúde (SUS), baseado na flora medicinal brasileira. Assim, vários projetos de Farmácias Vivas vêm sendo implantados em diversos municípios brasileiros. Estas visam toda a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos e, também, sua distribuição via prescrição médica no SUS. *Varronia curassavica* Jacq, conhecida popularmente como erva-baleeira, é muito utilizada por comunidades, a partir de preparações tradicionais, devido, principalmente, à sua ação anti-inflamatória. Várias são as formas farmacêuticas utilizadas em projetos de Farmácias Vivas, dentre elas géis. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um gel contendo o extrato hidroetanólico 70% preparado a partir das folhas de erva-baleeira, assim como realizar um estudo de estabilidade acelerada, avaliando os seguintes parâmetros: cor, odor, pH e viscosidade, durante 120 dias, submetidos a 4 condições: estufa, geladeira, luz indireta e ambiente. Os resultados obtidos demonstraram que não houve grandes alterações de cor, odor, pH e viscosidade das amostras de gel, analisadas nas diferentes condições, indicando que nas 4 condições as amostras se mantiveram estáveis durante o período de teste. Com isso, o estudo comprova a estabilidade da formulação desenvolvida, fornecendo o gel como uma nova forma de administração, que pode estar disponível à população, a partir das Farmácias Vivas no SUS, além de infusão e creme, já disponíveis, trazendo a valorização da flora brasileira e do saber tradicional.

Palavras-chave: *Varronia Curassavica* Jacq. erva-baleeira. Gel. Farmácia Viva. Desenvolvimento de formulação. Estabilidade acelerada.

Abstract

Brazil, due to its vast biodiversity, has great potential for the implementation of Phytotherapy as a therapeutic resource in the Unified Health System (SUS), based on the Brazilian medicinal flora. Thus, several projects of Farmácias Vivas have been implemented in several Brazilian municipalities. These are aimed at the entire production chain of medicinal plants and herbal medicines, as well as their distribution via medical prescription in the SUS. *Varronia curassavica* Jacq, popularly known as “erva-baleeira”, is widely used by communities based on traditional preparations, mainly due to its anti-inflammatory action. There are several pharmaceutical forms used in Living Pharmacies projects, among them gels. The objective of the present work was to develop a gel containing the 70% hydroethanolic extract prepared from the leaves of “erva-baleeira”, as well as to carry out an accelerated stability study, evaluating the following parameters: color, odor, pH and viscosity, during 120 days , arranged in 4 conditions: greenhouse, refrigerator, indirect light and environment. The results showed that there were no major changes in color, odor, pH and viscosity of the gel samples analyzed under different conditions; indicating that they remained stable during the test period. With this, the study proves the stability of the developed formulation, providing the gel as a new form of administration, which may be available to the population from Farmácias Vivas in SUS, in addition to infusion and cream, bringing the appreciation of the Brazilian flora and knowledge traditional.

Keywords: *Varronia Curassavica* Jacq. erva-baleeira. Gel. Farmácia Viva. Formulation development. Accelerated stability.

Lista de figuras

Figura 1 – *Varronia curassavica* Jacq.....12

Figura 2 – Estruturas moleculares dos compostos (I) 7,4'-diidroxi-5'-carboximetóxi isoflavona e (II) 7,4'-diidroxi-5'-metil isoflavona.....14

Figura 3 - Curva de fluxo das amostras nas 4 condições no 1º, 45º e 90º dia de análise.....31

Figura 4 - Varredura de frequência das amostras nas 4 condições no 1º, 45º e 90º dia de análise.....33

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Formulação do gel de V. curassavica Jacq.....21

Tabela 2 – Avaliação da cor das amostras submetidas às condições de estresse.....26

Tabela 3 – Avaliação do odor das amostras submetidas às condições de estresse.....27

Tabela 4 – Avaliação dos valores de pH das amostras submetidas às condições de estresse.....29

Sumário

Agradecimentos	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Lista de figuras	6
Lista de Tabelas	7
Sumário	8
1. Introdução.....	10
1.1 <i>Varronia curassavica</i> Jacq.	11
1.2 Farmácia viva.....	15
1.3 Desenvolvimento de formulações semi-sólidas: gel.....	17
2. Objetivo.....	20
2.1. Objetivos específicos.....	20
3. Material e Métodos.....	20
3.1 Obtenção do extrato hidroetanólico 70 % de erva-baleeira.....	20
3.2 Preparo da formulação do gel de erva-baleeira	20
3.3 Análise de estabilidade acelerada.....	22
3.3.1 Cor	22
3.3.2 Odor.....	22
3.3.3 pH	23
3.3.4 Viscosidade.....	23
3. Resultados e Discussão	23
4.1 Cor e Odor	26
4.2 pH	28
4.3 Viscosidade.....	30
5. Conclusão	34
Referências.....	35
Apêndice.....	39

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Atenção Primária à Saúde (APS), na maioria dos países em desenvolvimento depende da Medicina Tradicional e das plantas medicinais presentes em sua biodiversidade, visto que 80% desta população utiliza-as como principal recurso terapêutico (OMS, 1979) (BRASIL, 2006).

O Brasil é conhecido por sua vasta biodiversidade, de forma em que ainda há muitas espécies vegetais que não tiveram suas propriedades medicinais estudadas, e sendo plantas medicinais matérias primas para a produção de fitoterápicos e outros medicamentos, é possível afirmar que o Brasil possui grande potencial para a produção de novos fitoterápicos que possam ser utilizados no SUS, incentivando a implantação da Fitoterapia como recurso terapêutico no Sistema Único de Saúde (SUS), baseando-se na flora medicinal brasileira (BRASIL, 2006).

Além disso, o Brasil é detentor de uma ampla diversidade cultural e étnica, o que torna ainda mais rica a pesquisa em torno das plantas medicinais, visto que estas são muito utilizadas em práticas medicinais tradicionais como remédios caseiros e comunitários. Esses saberes ancestrais são passados de geração em geração, ampliando o conhecimento sobre o uso e manejo de plantas medicinais (BRASIL, 2006).

Atualmente, os fitoterápicos constituem importante fonte de inovação em saúde, assim o modelo de desenvolvimento almejado deverá reconhecer e promover as práticas comprovadamente eficazes e a grande diversidade de formas de uso das plantas medicinais, desde o uso popular, passando pela área de manipulação farmacêutica até a fabricação de medicamentos industrializados (BRASIL, 2006).

O desenvolvimento do setor de plantas medicinais e fitoterápicos leva à criação de uma nova opção terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, tornando-se uma importante estratégia para o enfrentamento das desigualdades regionais existentes em nosso país (BRASIL, 2006).

Neste contexto, com o intuito de estabelecer diretrizes para a atuação governamental na área de plantas medicinais e fitoterápicos, em junho de 2006, aprovou-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que possui como objetivo:

Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2006).

De forma a ampliar as opções terapêuticas, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais, promover o desenvolvimento de toda cadeia produtiva, assim como o uso sustentável da biodiversidade, sendo um marco regulatório importante para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006).

1.1 *Varronia curassavica* Jacq.

Varronia curassavica Jacq. é uma espécie vegetal pertencente ao filo Tracheophyta, classe Magnoliopsida, ordem Boraginales e família Boraginaceae, possui como sinônimas científicas: *Cordia curassavica* (Jacq.) Roem. & Schult., *Cordia verbenacea* DC., *Cordia salicina* DC (SiBBR, 2020). Popularmente é conhecida como baleeira, erva-baleeira, camarinha, catinga-de-barão, cordia, baleeira-cambará,

erva-preta, maria-milagrosa, maria-preta, salicinia, catinga-preta, maria-rezadeira, camaramoneira-do-brejo; porém, o nome mais utilizado é erva-baleeira, possivelmente nomeada por nativos de Santa Catarina, que atuavam como caçadores de baleia e utilizavam a espécie para cura de ferimentos relacionados à atividade (LORENZI; MATOS, 2008).

Esta espécie vegetal possui hábito perene e arbustivo, ramos flexíveis com altura entre 2 e 3 metros de altura, com folhas geralmente ásperas, dispostas alternadas, extremamente aromáticas, podendo chegar a até 10 cm de comprimento (LEAL-COSTA, 2017). Nas extremidades dos ramos surgem pequenas flores brancas, em forma de espigas curvadas para baixo, que se transformam em frutos vermelhos quando maduros, medindo aproximadamente 0,4 cm (GILBERT; FAVORETO, 2012) (HOELTGEBAUM et al., 2018) (Figura 1).

Figura 1. *Varronia curassavica* Jacq.



Fonte: PEREIRA, 2017

Pode ser encontrada principalmente na região costeira do Brasil, mas também em pastagens e terrenos baldios. Sua existência é confirmada nos seguintes domínios

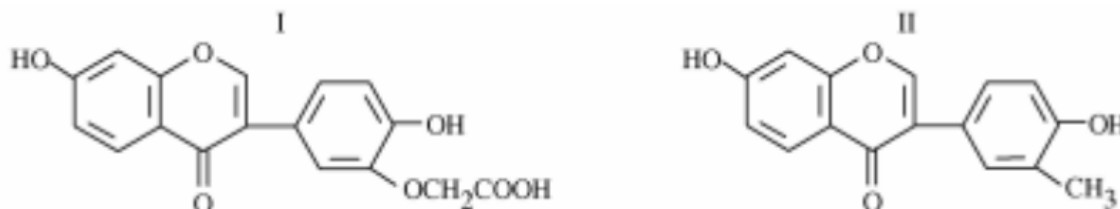
morfoclimáticos: Amazônico, Caatinga, Cerrado, Mares de Morros e Pradaria (EL TOGHLOBI et al., 2022).

Assim, é muito utilizada pelas populações nativas do litoral e interior brasileiro, principalmente por meio da medicina popular, a partir de preparações tradicionais contendo suas folhas em forma de infusão, decocção, pomadas, tinturas, extratos hidroalcoólicos e cataplasmas (BLANCO, 2013).

Existem registros do uso de erva-baleeira, por comunidades, para o tratamento de inflamações, mialgia, artrites, reumatismos, úlceras estomacais, como tônico para contusões e como cicatrizante de feridas e regiões inflamadas (HARTWIG et al, 2020). Possui atividade contra o mosquito *Aedes aegypti* e *Cratosomus flavofasciatus* sendo utilizada como planta armadilha para seu controle. E apresenta, ainda, propriedades antimicrobiana, antialérgica e antitumoral. No entanto, sua principal atividade é anti-inflamatória, sendo utilizado como matéria-prima do medicamento fitoterápico Acheflan®, totalmente desenvolvido no Brasil, preparado a partir do óleo essencial da planta, sendo indicado para o tratamento de tendinite crônica e dores miofasciais (QUISPE-CONDORI et al., 2008).

Os princípios ativos já identificados correspondem a componentes como: saponinas, taninos, flavonóides, terpenóides e óleo essencial. Os seus ativos principais são artemetina, 7,4'-diidroxi-5'-carboximetóxi isoflavona, 7,4'-diidroxi 5'-metil isoflavona (Figura 2), cordialina A e B, cis-cordialina A, ácido rosmarínico, ácido caféico, ácido gálico, e ácido clorogênico. No seu óleo essencial, os principais ativos são: α -humuleno, allo-aromadendreno, α -pineno, 1,8-cineole, δ -elemeno, β -elemeno, δ -cadineno, β -bisaboleno, β -felandreno, β -cariofileno ou trans-cariofileno, espatulenol, epoxicariofileno e artemetina (PEREIRA, 2017).

Figura 2. Estruturas moleculares dos compostos (I) 7,4'-diidroxi-5'-carboximetóxi isoflavona e (II) 7,4'-diidroxi-5'-metil isoflavona



Fonte: AMEIRA et al, 2009

Ensaio farmacológicos dos extratos de erva-baleeira obtidos por metodologias convencionais confirmaram as propriedades medicinais citadas anteriormente (HARTWIG et al, 2020). Estudos comprovam sua eficácia descrevendo sua atividade anti-inflamatória e anti-edematogênica por via tópica ou oral, com baixa toxicidade aguda e teratogenicidade em diferentes modelos animais, além de uma potente ação na prevenção e redução de úlceras gástricas induzidas por etanol (RODRIGUES, 2022). Outro estudo revelou propriedades anti-inflamatórias do alfa-humuleno, como sua provável interferência com a citocina pró-inflamatória TNF, a partir de modelos experimentais pré-clínicos que observaram uma redução do edema de pata induzido pela carragenina (extrato de alga marinha vermelha, utilizada como estímulo inflamatório). Assim, pesquisadores concluíram que os mecanismos de ação deste composto estão relacionados com uma inibição da ativação e/ou liberação não só do TNF, mas também de vários mediadores inflamatórios, como bradicinina, fator de ativação de plaquetas, histamina, IL-1 β , PGE2, além de inibir a regulação positiva das enzimas COX-2 e iNOS; portanto, os compostos isolados de *V. curassavica* exercem suas propriedades anti-inflamatórias por meio da regulação da expressão de proteínas inflamatórias, provavelmente por inibir a ativação de fatores de transcrição, como o fator- κ B (NF- κ B) (EL TOGHLOBI et al., 2022).

1.2 Farmácia viva

Os saberes locais somados ao conhecimento científico ampliam o olhar sobre a utilização de plantas medicinais, contribuindo para a validação de seu uso, possibilitando, assim, maior inserção no mercado e em sistemas de saúde regulados e, também, o aumento do conhecimento a respeito das potenciais contraindicações e restrições de uso (ROSSATO et al., 2012).

A prática popular de uso de plantas medicinais, integrada oficialmente aos serviços e às práticas de saúde, vinculados ao sistema de saúde brasileiro, ocorre por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PNPIC) e pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRISTOT et al, 2021). A planta medicinal erva-baleeira está inserida na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS) e faz parte do Formulário Nacional de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, que tem por finalidade orientar e estimular estudos a respeito da sua utilização (BRASIL, 2006; 2021).

Tendo em vista o insuficiente conhecimento a respeito dos princípios ativos de plantas medicinais brasileiras utilizadas na Fitoterapia e na medicina tradicional, surgiu em 1983, no Ceará, o projeto “Farmácias Vivas”, idealizado e criado pelo Prof. Dr. Francisco José de Abreu Matos, na Universidade Federal do Ceará. Tem por objetivo produzir medicamentos fitoterápicos acessíveis à toda população e, também, educar em relação ao seu emprego adequado, em substituição aos medicamentos alopáticos, podendo ser considerado o primeiro programa de assistência social farmacêutica com base na utilização de plantas medicinais brasileiras (LORENZI; MATOS, 2002).

As Farmácias Vivas são unidades farmacêuticas instaladas em comunidades governamentais, como nas Secretarias de Saúde Municipais ou não governamentais, nas quais seus usuários recebem medicação preparada com espécies vegetais, que são produzidas em horto-matriz localizado junto às escolas de farmácia ou de saúde pública da região ou, ainda, centros de ciências da saúde de universidades e a seleção das espécies vegetais é baseada na tradição de uso popular ou em pesquisas científicas que possam validá-las como medicinais, principalmente se essas espécies vegetais forem usadas em programas de saúde pública, nos quais deve-se levar em consideração, também, suas formas de preparo e administração (NETO, 2015). Quando uma espécie vegetal possui estudos farmacológicos pré-clínicos, grau toxicológico e propriedade terapêutica positivos, pode-se dizer que ela é validada (LORENZI; MATOS, 2002).

Podem ser classificadas de acordo com o tipo de serviço prestado à população: algumas trabalham, especificamente, com a manipulação de chás e distribuem mudas e outras com outros tipos de preparados farmacotécnicos como: pomadas, xaropes e cápsulas (MATOS, 1994 e 1998).

O programa apresenta como vantagens o desenvolvimento da produção local e a produção de espécies vegetais em pequena escala, o que permite garantir maior controle sobre as variáveis que podem surgir em relação às espécies vegetais, permitindo assegurar a qualidade das espécies cultivadas (MATOS, 1994 e 1998).

Diante do exposto, a Farmácia Viva promove a Saúde Pública por meio da dispensação de fitoterápicos à população. O seu modelo nacional contempla a sustentabilidade ambiental e socioeconômica, pelo papel fundamental que

desempenha na valorização do conhecimento tradicional e popular, sobre o uso de plantas medicinais, além de preservar as espécies vegetais (RANDAL, et al, 2016).

1.3 Desenvolvimento de formulações semi-sólidas: gel

Para o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica, é necessário reunir excipientes que interajam de forma harmônica e adequada entre si e com o fármaco, considerando sempre a finalidade buscada na formulação. Os excipientes podem agir como solubilizantes, diluentes, emulsificantes, estabilizantes, conservantes, edulcorantes, corantes, entre outros, de forma a obter uma formulação estável e eficaz. Cada excipiente adiciona características físico-químicas e biológicas diferentes à formulação e, assim, a escolha correta é muito importante, sendo um conceito fundamental para um desenvolvimento eficiente (MARTINS et al, 2008).

Uma etapa importante para o desenvolvimento é o estudo de estabilidade, que permite observar o comportamento das características da formulação por um dado período, em uma certa condição à qual a formulação está exposta. Assim, a partir de um teste de estabilidade, busca-se verificar se o produto mantém suas características específicas desde a elaboração até o uso por determinado tempo, dentro do seu prazo de validade. Para isto, o emprego de condições não extremas de temperatura, umidade, luz e outros são utilizadas, no denominado “teste acelerado de estabilidade”, no qual são realizados estudos de longo prazo (90 dias), com a finalidade de determinar a formulação mais estável entre as propostas para um produto farmacêutico (ANVISA, 2004).

Assim, escolha da forma farmacêutica mais apropriada deve considerar a consecução de: manter a eficácia e segurança dos princípios ativos e assegurar sua

qualidade; facilitar a aplicação da preparação pela via de administração mais apropriada e contornar problemas de estabilidade (ADRIANO, 2009).

Na administração por via tópica, a absorção do fármaco ocorre através da pele, onde a substância pode penetrar desde estruturas mais superficiais até as mais profundas e, dependendo do fármaco, pode atingir também a circulação sanguínea (MARTINS et al, 2008). A absorção cutânea depende das propriedades físico-químicas do fármaco, de seu comportamento junto à formulação farmacêutica e, também, da condição da pele. Apresenta como vantagens a aplicação de doses menores para alcançar o efeito desejado na pele, tornando desnecessário o uso de terapias por via sistêmica, reduzindo, assim, os efeitos de primeira passagem. E podem se apresentar nas seguintes formas farmacêuticas: pomadas, cremes, sistemas transdérmicos de liberação de fármacos, loções, soluções, pastas e géis, com a finalidade de se obter efeito local (DANTAS, 2018).

A obtenção de uma preparação semi-sólida requer desde o momento de seu planejamento, a existência de conhecimentos suficientes para garantir a sua segurança, estabilidade e eficácia durante a utilização. Dentre as formas farmacêuticas para a via tópica, destacam-se os géis, cuja escolha se deve em grande parte à ausência de substâncias graxas, à tendência de se espalhar facilmente com aplicação por pressão ou fricção, como, também, apresentarem-se como um veículo transparente ou translúcido (ADRIANO, 2006).

Os géis são definidos como sistemas semi-sólidos constituídos por dispersão de pequenas partículas inorgânicas ou de grandes moléculas orgânicas, encerradas e interpenetradas por um líquido. Em geral, as substâncias formadoras de géis são

polímeros que, quando dispersos em meio aquoso, dão viscosidade à preparação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2005)

As partículas estão conectadas entre si formando uma rede entrelaçada, o que confere rigidez à estrutura, sendo a fase contínua, ou dispersante, mantida dentro de malhas e, a fase dispersa, frequentemente em pequena quantidade (ADRIANO, 2006). Desta maneira, o movimento de moléculas no meio dispersante é restrito devido ao alto grau de entrelaçamento tridimensional das partículas ou moléculas, na fase dispersa, sendo o estado semi-sólido consequência do aumento de viscosidade no meio, causado pelo entrelaçamento e fricção interna (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2005).

Assim, pode-se definir o gel como sendo uma preparação semi-sólida composta de partículas coloidais que não se sedimentam. Eles podem ser classificados entre iônicos e não-iônicos, conforme as características dos polímeros. Aqueles que são de natureza não-iônica apresentam estabilidade em uma ampla faixa de pH e, com isso, é possível a veiculação de substâncias ácidas. Já os de caráter iônico são pH dependentes, o que implica que, quanto mais o pH se encontra próximo de neutro, mais estável o gel será (DANTAS, 2018). Também podem ser classificados quanto a natureza da fase líquida, natureza da fase coloidal, número de fases, afinidade entre as duas fases e natureza das ligações químicas (AULTON, 2005).

Os excipientes que formam os géis são chamados agentes gelificantes e são selecionados com base nos requisitos necessários para a estabilidade físico-química da formulação, bem como a liberação e a eficácia dos princípios ativos que, eventualmente, serão incorporados na preparação. Diversos tipos de agentes

gelificantes estão disponíveis para formação de géis, com diferentes composições químicas e características distintas (ZAGUE, 2006).

2. Objetivo

O objetivo deste projeto foi o desenvolvimento de um gel incorporado com o extrato hidroetanólico 70% de *Varronia curassavica* Jacq.

2.1. Objetivos específicos

- Preparar o gel base.
- Incorporar o extrato hidroetanólico 70%.
- Realizar estudos em relação à estabilidade do gel desenvolvido, analisando cor, odor, pH e viscosidade.

3. Material e Métodos

O desenvolvimento do gel foi realizado no Laboratório de Cosmetologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP.

3.1 Obtenção do extrato hidroetanólico 70 % de erva-baleeira

O extrato hidroetanólico foi obtido a partir da colaboração da Farmácia da Natureza, uma Farmácia Viva situada no município de Jardinópolis-SP, que, gentilmente, disponibilizou para a pesquisa, 100 mL do extrato hidroetanólico 70% de erva-baleeira.

3.2 Preparo da formulação do gel de erva-baleeira

Para o desenvolvimento do gel utilizou-se a formulação da tabela 1.

Tabela 1. Formulação do gel de *V. curassavica* Jacq

Componente	% (m/m)	Função
Extrato Hidroetanólico 70% de <i>V. curassavica</i> Jacq	10,00	Ativo
Nipagin [®] M	0,18	Conservante
Glicerina	3,00	Umectante
AminoMetilPropanol	q.s.p. pH 6,5	Corretivo de pH
Dispersão Carbopol [®] 980 a 2%	40,00	Gelificante
Água deionizada	q.s.p. 100,00	Veículo

Fonte: A autora, 2021

Primeiramente, foi preparada a dispersão aquosa de carbopol[®]980 a 2%, adicionando em 5,87 g de polímero carboxivinílico, lentamente e sob agitação, 287,5 g de água deionizada, homogeneizando, a fim de obter uma dispersão sem grumos. Após a homogeneização, a dispersão foi acondicionada em um recipiente de plástico com tampa e armazenado, por 5 dias, para a perfeita dispersão.

Com a dispersão pronta foi possível preparar o gel, pesando 10,50 g de glicerina e 0,63 g de Nipagin[®]M em um gral de vidro, macerando e homogeneizando. Depois, foram adicionados 140 g da dispersão de carbopol[®]980 e 163,87 g de água deionizada. Após a homogeneização, foram adicionadas 35 g de extrato e, por fim, foram adicionadas 13 gotas de uma solução 1:1 de AMP em água deionizada, e mais 30 gotas de uma solução 1:2 de AMP em água deionizada, obtendo-se, assim 350 g de um gel com a consistência desejada e pH 6,5, adequado para a pele.

Cerca 85 g de gel foram acondicionados em 4 bisnagas de plástico, que foram armazenadas sob estresse térmico, em estufa a 40 ± 2 °C; outra sob resfriamento, em geladeira a 5 ± 2 °C; outra sob exposição à luz indireta e uma à temperatura ambiente.

3.3 Análise de estabilidade acelerada

O teste de estabilidade acelerada foi realizado de acordo com Isaac et al., 2008, de forma a fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. As 4 amostras, submetidas às diferentes condições de estresse, foram analisadas em relação aos seguintes parâmetros: odor, cor, pH e viscosidade, por um período de 120 dias, nos quais os testes foram realizados nos dias 1º, 3º, 5º, 7º, 15º, 30º, 45º, 60º, 75º, 90º e 120º de estresse.

3.3.1 Cor

A análise da cor das amostras foi realizada de maneira visual, comparando as amostras entre si, de acordo com as diferentes condições de armazenamento, ao longo do período de teste. Após a análise, as amostras foram classificadas da seguinte maneira: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.

3.3.2 Odor

A análise do odor das amostras foi realizada através do olfato, comparando as amostras entre si, de acordo com as diferentes condições de armazenamento, ao longo do período de teste. Após a análise, as amostras foram classificadas da seguinte maneira: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.

3.3.3 pH

Para o teste de pH foi preparada uma dispersão a 10% (p/p) de cada amostra em água deionizada e, a partir do uso de um peagômetro digital cada dispersão foi analisada. Para isso, antes de cada análise o peagômetro foi calibrado utilizando uma solução com pH 7,0 e outra solução com pH 5,0. Após a calibração, obteve-se o valor de sensibilidade do equipamento e, por fim, o eletrodo foi inserido em cada amostra, aguardando 10 segundos para sua estabilização e os valores de pH obtidos foram anotados, para ser calculada a média das triplicatas ensaiadas, utilizando como critério a compatibilidade com o pH cutâneo, de 4,0 a 6,5.

3.3.4 Viscosidade

A análise de viscosidade foi realizada no reômetro de oscilação HAAKE RheoStress - 1. As análises das amostras nas quatro condições foram realizadas nos dias 1º, 3º, 5º, 7º, 15º, 30º, 45º, 60º, 75º, 90º e 120º de estresse.

3. Resultados e Discussão

Para o desenvolvimento do gel utilizou-se a formulação mostrada na tabela 1, a partir do suporte das orientadoras e com base no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021).

O extrato incorporado, doado pela Farmácia da Natureza, foi obtido segundo técnica de preparo preconizada pelos mesmos: as sementes de *V. curassavica* foram plantadas inicialmente em sacos plásticos contendo o substrato necessário para seu crescimento, assim permaneceram por 3 meses. As mudas então foram transferidas

para local definido expostas a uma intensidade de luz de pleno sol, sendo irrigadas 1 vez por semana. Estando com 30 cm acima do solo a colheita de suas folhas foi realizada e então iniciou-se o processo de secagem, realizado em estufa com ar circulante a 45°C por 36 horas. A droga vegetal obtida foi então moída em moinho de facas, até a granulometria de 40 mesh (PEREIRA, 2011). Para o preparo do extrato foram utilizadas 10 gramas da droga vegetal moída e 100ml de etanol/água 70%, acondicionados em um frasco de vidro âmbar. A droga ficou em maceração por 7 dias, com agitações diárias. Após esse período o extrato foi filtrado e então acondicionado em outro frasco de vidro âmbar (PEREIRA, 2020).

A dispersão não apresentava grumos e o gel formado adquiriu a consistência desejada com a adição de agente alcalinizante. A incorporação do extrato ocorreu sem alteração do gel base.

Há diversos estudos sobre o uso da erva-baleeira para fins orais e tópicos. A sua utilização em forma tópica tem resultados comprovados; porém, não foram encontrados estudos sobre a forma farmacêutica gel, o que indica uma inovação deste trabalho, apesar de outros projetos já estarem utilizando a espécie vegetal nesta forma farmacêutica.

Formulações de gel são compostas pelo princípio ativo, agente gelificante e outros excipientes. O agente gelificante escolhido pode afetar a natureza e a estabilidade física do gel, já que pode afetar a absorção do ativo na pele (SAFITRI et al, 2020). Para a formulação desenvolvida o agente escolhido foi o Carbopol®980, que é um polímero acrílico, não tóxico, não irritável, sendo muito utilizado e adequado em formulações de gel (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Possui como vantagens o fato de poder ser manipulado em água à temperatura ambiente. O Carbopol®980, quando

disperso, apresenta um pH ácido e não forma um bom gel mas, após ser neutralizado, com a utilização de agente alcalinizante, como é, por exemplo, o AminoMetilPropanol, ocorre a neutralização das carboxilas e o estiramento do polímero, com o consequente aumento da viscosidade, uma vez que o polímero absorve e retém a água, as cadeias poliméricas são interconectadas e um gel é formado, consistente (SAFITRI et al, 2020) e estável, na faixa de pH entre 6-11 (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Além deste excipiente, foi utilizado o Nipagin[®]M, comumente aplicado como conservante em formulações cosméticas, alimentícias e em medicamentos tópicos e sistêmicos, desde 1930. Possui efeito contra fungos e bactérias, sendo mais eficaz contra as Gram (+) (SANTOS, 2007). A glicerina, composto orgânico, também muito presente em cosméticos e medicamentos tópicos, foi utilizada como umectante, por sua capacidade de reter água, por ser um componente higroscópico; assim, pode ser utilizada em uma larga faixa de umidade relativa e representa um item importante para manter a qualidade do produto final (ANSEL; POPOVICH; ALLEN 2005).

O estudo de estabilidade acelerada fornece dados que permitem prever a estabilidade do produto, o tempo de vida útil e a compatibilidade do material de embalagem com a formulação, a partir da exposição às condições não extremas. Com isso, é possível mimetizar situações que poderiam acontecer durante o período de vida útil do produto, como a exposição a ambientes quentes, frios, luz indireta e à temperatura ambiente, e observar o comportamento da formulação durante um certo período, devendo ter uma duração de 90 dias. Para as análises, o volume total da embalagem não foi completado, respeitando um terço da capacidade da embalagem para possíveis trocas gasosas. Com isso, os resultados podem ser mais próximos do real possível, visto que é uma situação que acontece no decorrer do uso de um produto (ISAAC et al, 2008)

4.1 Cor e Odor

Analisando os resultados dos testes de estabilidade, em relação às alterações de cor e odor das amostras analisadas, foi verificado que, em relação à cor original houve leves alterações na amostra que foi acondicionada na estufa, encontrando-se levemente mais escura a partir do 45º dia, de acordo com tabela 2. Foi possível observar a presença de bolhas na amostra a partir do 3º dia de análise, como mostrados no Apêndice do presente trabalho.

Tabela 2. Avaliação da cor das amostras submetidas às condições de estresse.

Condição de armazenamento	Dias										
	1	3	5	7	15	30	45	60	75	90	120
Ambiente	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Estufa	N	N	N	N	N	N	LM	LM	LM	LM	LM
Geladeira	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Luz Indireta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Legendas: N-normal; LM-levemente modificada.

Fonte: Autora, 2022

Em relação ao odor original, foi verificado que, a partir do 60º dia, a amostra da estufa apresentou-se levemente alterada, mantendo-se dessa maneira até o final do estudo. Já a amostra do ambiente apresentou-se levemente alterada a partir do 75º dia de análise, mantendo-se assim até o final do estudo e, por fim, a amostra exposta à luz indireta apresentou um odor levemente alterado no último dia de análise. Os resultados podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do odor das amostras submetidas às condições de estresse.

Condição de armazenamento	Dias										
	1	3	5	7	15	30	45	60	75	90	120
Ambiente	N	N	N	N	N	N	N	N	LM	LM	LM
Estufa	N	N	N	N	N	N	N	LM	LM	LM	LM
Geladeira	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Luz Indireta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	LM

Legendas: N–normal; LM-levemente modificada.

Fonte: Autora, 2022

Assim, observou-se que, durante o período do estudo, próximo ao 60º dia, algumas amostras apresentaram leves alterações de cor e odor, que não foram muito significativas, mas que, entretanto, indicam uma melhor estabilidade da amostra que foi acondicionada na geladeira, visto que nesta condição de estresse não foram observadas alterações durante o estudo.

As leves alterações podem ser explicadas pelo fato de que o extrato hidroetanólico 70%, por possuir compostos fenólicos, principalmente flavonoides, mas também taninos, que são muito reativos e podem ser oxidados por enzimas vegetais. Dessa maneira, acarreta escurecimento de soluções e precipitação de proteínas durante seu processamento (MONTEIRO et al, 2005; ROCHA et al., 2011). Uma sugestão de correção para este fato é a inserção, na fórmula, de um agente antioxidante, como o BHT, a 0,05%, que evitaria a oxidação.

Ressalta-se que estes parâmetros (cor e odor) revelam indícios de instabilidade físico-química de formulações quando modificados (SOUZA; NÓBREGA, 2018) e,

além disso, validam as características de aceitação do produto pelo consumidor, além de fazer parte da garantia de qualidade de um produto (BRASIL, 2004).

4.2 pH

Inicialmente, o pH da formulação do gel, sem o extrato hidroetanólico 70%, foi determinado em 5,1. Com a adição do extrato hidroetanólico 70% à formulação, o pH passou a ser 5,3. Com o intuito de aumentar levemente o pH para obter uma melhor consistência de gel, foram adicionadas algumas gotas da solução de AMP, chegando ao pH 6,0. É importante lembrar que a pele humana apresenta um pH entre 4,0 e 6,5 e, desta forma, o pH da formulação apresenta-se dentro desta faixa, indicando que pode ser utilizada na pele, com segurança em relação a esse parâmetro.

Na tabela 4, são apresentados os resultados das análises de pH nas 4 condições do estudo, durante os 120 dias. Nela é possível observar que não houve grandes alterações no pH, comparando as amostras ao longo do período de realização dos testes.

Mais importante, o intervalo de variação está dentro da faixa do pH cutâneo, mostrando compatibilidade da formulação proposta neste estudo, com a pele.

Segundo o protocolo do laboratório, aceita-se um intervalo de até 10% de variação, mas a ANVISA aceita até 20%, faixa obedecida pelos valores obtidos.

Tabela 4. Avaliação dos valores de pH das amostras submetidas às condições de estresse.

Condição de armazenamento	dias										
	1	3	5	7	15	30	45	60	75	90	120
Ambiente	5,80	5,70	5,92	5,88	6,01	5,93	5,85	5,83	5,85	5,77	5,82
Estufa	5,85	5,41	5,85	5,85	5,90	5,72	5,74	5,77	5,74	5,73	5,84
Geladeira	5,87	5,35	5,84	5,83	5,85	5,86	5,72	5,82	5,83	5,76	5,85
Luz Indireta	5,79	5,37	5,78	5,85	5,79	5,68	5,67	5,79	5,81	5,74	5,88

Legendas: N-normal; LM-levemente modificada.

Fonte: Autora, 2022

O pH, quando relacionado à pele, corresponde à concentração hidrogeniônica da superfície cutânea, sendo um importante indicador de sua função. Por exemplo, a proteção superficial da pele contra microrganismos é favorecida por apresentar um pH levemente ácido. Quando são utilizados produtos tópicos que inadequadamente alteram seu pH, a pele fica exposta a estes agentes agressores. Assim, a determinação e o controle do pH em formulações é muito importante, para evitar que o produto altere o pH cutâneo, como também reações alérgicas indesejáveis (ADRIANO, 2009).

Quando variações de pH ocorrem nas formulações, normalmente estão relacionadas à presença de impurezas, hidrólise, decomposição, erro no processo, sobre-exceder o tempo de estocagem e/ou condições inadequadas de armazenamento (BOAROLLI; BENDER, 2019). As variações verificadas nos testes são explicadas pelas alterações ambientais de temperatura e, também, da sensibilidade do peagômetro, pois em cada dia de análise foram registradas diferentes sensibilidades e temperaturas. Ademais, ressalta-se que, em todos os resultados

obtidos, nos 4 ambientes, o pH da formulação se manteve dentro da faixa de pH da pele humana, entre 4,0 e 6,5.

4.3 Viscosidade

A análise de viscosidade foi realizada em reometro de oscilação, equipamento que traça curvas ascendentes e descendentes que correspondem a velocidades crescentes e decrescentes, respectivamente. A partir dos gráficos obtidos foi possível classificar os sistemas em não-newtonianos e, assim, foi possível analisar que as amostras não apresentaram viscosidade constante, sob as condições de armazenamento empregadas neste estudo. As análises das amostras nas quatro condições foram realizadas nos dias predeterminados; entretanto, para não haver sobreposição de gráficos, estão apresentados os reogramas em três momentos, sendo o primeiro no dia 1º da análise; o segundo, no 45º dia de análise e, o terceiro, no 90º dia de análise, simulando dessa maneira a influência do tempo sobre a viscosidade das amostras.

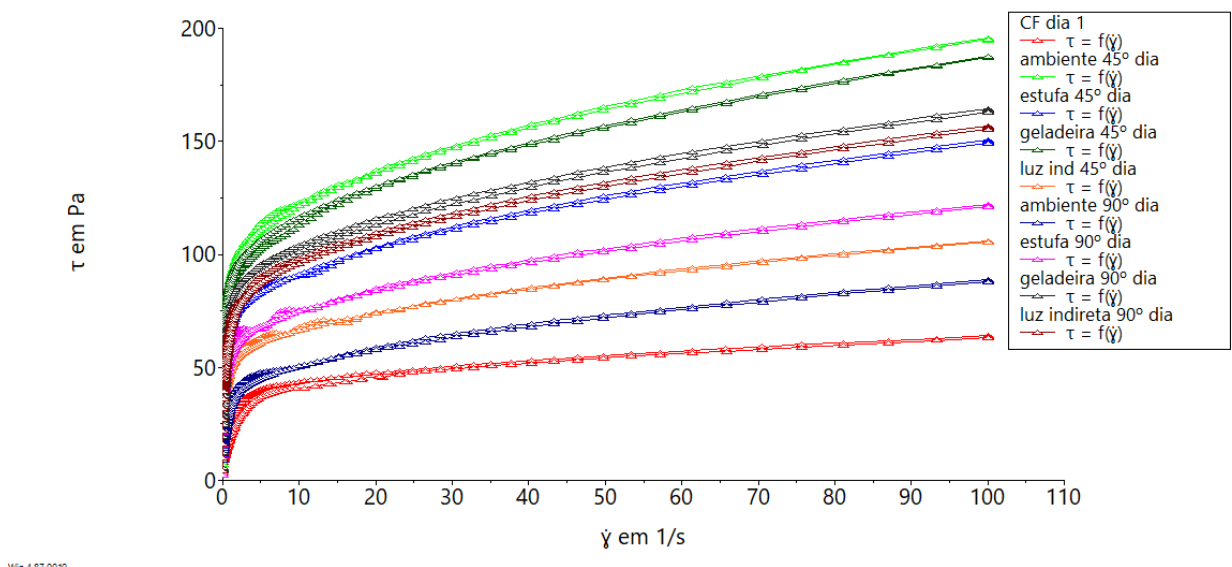
A figura 4 representa curvas de tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento das amostras nas diferentes condições, nos três momentos de análise. A partir destes reogramas foi possível observar que os valores das tensões de cisalhamento e das taxas de cisalhamento não são proporcionais, apontando o comportamento não-Newtoniano do gel. Além disto, também foi possível classificar a formulação como tixotrópica (FATTORI, 2011)

O gel não apresentou área significativa entre as curvas ascendente e descendente, ou seja, após ter sofrido o cisalhamento crescente e, em seguida, a redução gradual deste cisalhamento, até que cessasse, foi observada uma

recuperação praticamente total da estrutura do gel (FATTORI, 2011). Isso indica estabilidade da formulação frente às condições a que foi submetida.

Comparando as diferentes curvas obtidas com o passar do tempo de estudo, foi possível observar que, após o dia 1 de análise, todas as amostras apresentaram um aumento na tensão de cisalhamento. E, comparando as curvas obtidas do 45º dia e 90º dias, foi possível observar que, com exceção da amostra exposta à luz indireta, todas apresentaram uma tensão de cisalhamento maior no 45º dia. Além disso, foi possível observar que a menor variação na tensão de cisalhamento obtida durante o estudo foi da amostra armazenada na geladeira.

Figura 3: Curva de fluxo das amostras nas 4 condições no 1º, 45º e 90º dia de análise.



Fonte: Autora, 2023

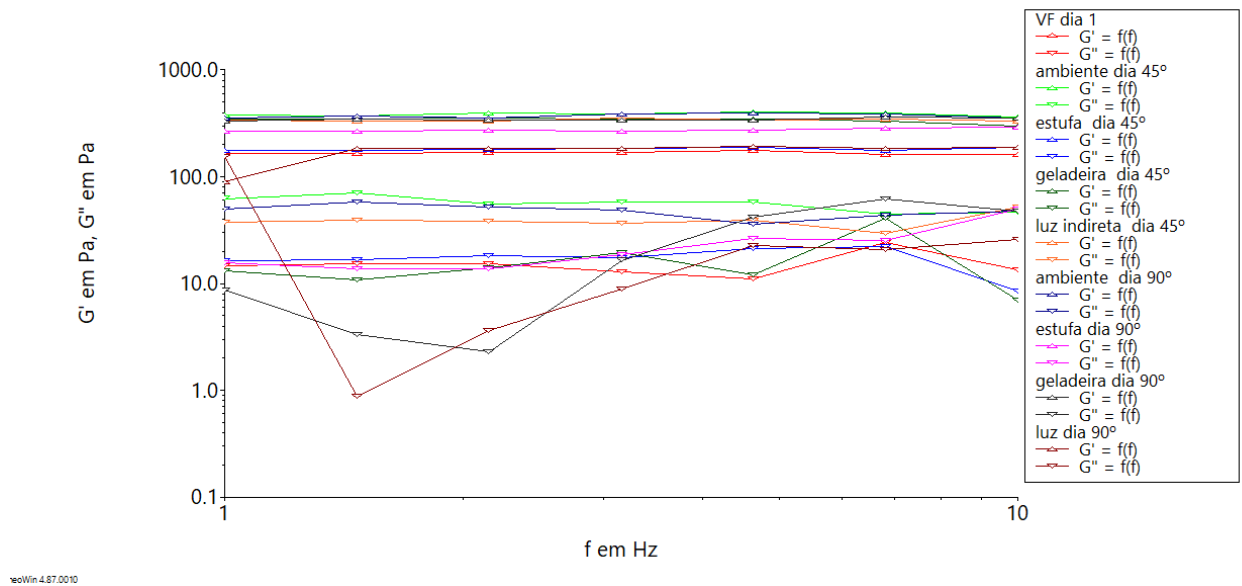
O comportamento reológico de uma substância fornece informações precoces sobre sua estabilidade e tem fundamental importância industrial, pois orienta no

processo de produção mais adequado, ou seja, na escolha dos componentes, maquinário e, até mesmo, o material de embalagem (FATTORI, 2011)

Os fluidos que apresentam comportamento tixotrópico têm como característica principal a recuperação da consistência e organização do material inicial relacionado com a destruição durante do cisalhamento. Sendo que a curva de volta, a descendente encontra-se deslocada em um plano inferior à curva ascendente. Uma formulação com característica tixotrópica é desejável para formulações tópicas, visto que demonstra a fácil aplicabilidade (FATTORI, 2011)

A figura 5 representa a varredura de frequência, confirmando a viscoelasticidade das amostras, visto que em todas as condições nos 3 momentos de análise, foi possível observar que o módulo elástico ou de armazenamento (G') se apresentou superior ao módulo viscoso ou de perda (G'') em toda faixa de frequência. Esta é uma característica desejável para um gel, visto que demonstra a formação de géis fortes, indicando maior estabilidade desta formulação. Também foi possível observar que com o aumento da frequência não foi observado o “fenômeno de crossover”, ou seja, a interseção entre os dois módulos. (HAMINIUK et al, 2009)

Figura 4: Varredura de frequência das amostras nas 4 condições no 1º, 45º e 90º dia de análise.



Fonte: Autora, 2023

O módulo Elástico ou de armazenamento (G') é a medida elástica do material, ou seja, a capacidade que o material possui de armazenar energia para sua recuperação quando cessado o cisalhamento. O módulo viscoso ou de perda (G'') determina a capacidade do fluido em dissipar energia pela forma de calor. Quando o módulo elástico (G') é maior que o módulo viscoso (G'') diz-se que o comportamento do material é de gel, porém quanto maior a dependência dos módulos em função da frequência diz-se que o material se comporta como um líquido viscoelástico, quando em frequências altas $G' > G''$ e, em frequências baixas, $G' < G''$. (CARMO, 2020)

A viscosidade pode ser entendida como uma resistência do fluido a um escoamento. Assim, quando um fluido é submetido a uma tensão, se ele flui de maneira rápida, pode-se dizer que ele é pouco viscoso e, se o fluido possui certa resistência a escoar, ele é considerado altamente viscoso. Muitos materiais apresentam um comportamento mecânico intermediário entre os extremos de materiais puramente viscosos e puramente elásticos. Os fluidos viscoelásticos apresentam propriedades de ambos, pois possuem uma memória, ou seja, após

sofrerem alguma perturbação, eles tenderão a voltar ao seu lugar de “conforto” (COSTA, 2017)

5. Conclusão

Considerando os resultados obtidos, é possível concluir que o gel de erva-baleeira desenvolvido apresentou características adequadas de uso, visto que não apresentou grandes alterações de cor e odor, seu pH se mostrou compatível com o da pele humana, e os resultados de viscosidade obtidos se mostraram constantes e adequados para uma formulação de gel. Além disso, conclui-se que a condição de armazenamento que apresentou melhor estabilidade foi a geladeira, já que obteve menores alterações, assim o gel deve ser mantido preferencialmente em geladeira, protegido da luz e do calor. A partir deste estudo novas pesquisas poderão ser desenvolvidas para melhorias do produto e realização de diferentes análises.

Considerando também a incorporação de extratos vegetais com propriedades anti-inflamatórias em formulações farmacêuticas, a formulação de gel proposta, formulada para que fosse da maneira mais simples possível, gera um custo pequeno, fornece uma nova forma além de infusões e cremes e poderia ser melhorada com a adição de um agente sequestrante e de um antioxidante.

Assim, a formulação traz uma inovação que poderia estar disponível à população através da dispensação em Farmácias Vivas, a partir do Sistema Único de Saúde (SUS). De forma a minimizar o uso de drogas sintéticas e seus efeitos indesejados, e de valorizar a flora brasileira e os saberes tradicionais.

Referências

- ADRIANO, J. **Desenvolvimento de forma farmacêutica tópica gel contendo o extrato seco de Ipomoea pes-caprae**. 2009. 61 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Substâncias Bioativas) Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2009.
- AMEIRA, O. A. et al. Estabelecimento de cultura de células em suspensão e identificação de flavonóides em *Cordia verbenacea* DC. **Rev. Bras. Pl. Med**, v. 11, n. 1, p. 7–11, 2009.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V.. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and drug Delivery Systems*. 8. ed. **Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins**, 2005
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. **Artmed**, São Paulo, ed. 2, 2005.
- BARRA, G. **Fundamentos de Reologia de Materiais Poliméricos**. Apostila de Processos, 4. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia, 2018.
- BLANCO, M. C. S. G. Produção vegetal: Erva-baleeira. **Governo do Estado de São Paulo**, 2013.
- BOAROLLI, J. T.; BENDER, S. Avaliação da estabilidade e concentração do xampu de cetozonazol manipulado em função do tempo comparado a um xampu comercial. **FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)**, v. 1, n. 1, p. 189–202, 25 abr. 2019.
- BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v. 1., 2004.
- BRASIL. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 jun.2006.
- BRISTOT, S. F.; COLLE, M. P. D.; ROSSATO, A. E.; CITADINI-ZANETTE, V. Uso medicinal de *Varronia curassavica* Jacq. “erva-baleeira” (Boraginaceae): estudo de caso no sul do Brasil. 2021. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, Curitiba, v.4, n.1, p. 170-182, 2021.

CARMO, L. C. L.; PERIUS, L. S.; REGNIER, B. M. **Reômetro**. BIOPOL, 2020.
Disponível em: <<http://www.biopol.ufpr.br/equipamentos/reometro-2/>> Acesso em: 08 Abr 2023.

COSTA, C. M. **Caracterização reológica de fluidos complexos**. 2017. Departamento de Engenharia mecânica. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio), 2017. Disponível em: <https://www.pucrio.br/ensinopesq/ccpg/pibic/relatorio_resumo2017/relatorios_pdf/ctc/MEC/MEC-Camila%20Moreira%20Costa.pdf>. Acesso em: 07 Abr 2023.

DANTAS, M. M. **Formas Farmacêuticas Fitoterápicas de Uso Tópico: uma revisão bibliográfica**. 2018. 46 f. Dissertação (Bacharelado em Farmácia), UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Cutié, 2018.

EL TOGHLOBI, G. S. S.; ARANTES, R. A.; KNUDSEN, B. G.; TABACH, R.; PEREIRA, M. A. A.; CARVALHO, R. G. de; FERRAZ, R. R. N.; RODRIGUES, F. S. M. Usos clínicos do fitoterápico da erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.): revisão da literatura. **International Journal of Health Management Review**, v. 8, n. 1, 2022.

FATTORI, B. P. **Desenvolvimento de emulsão contendo C12 – 25 acid PEG 8 éster e avaliação da estabilidade com diferentes concentrações de óleo essencial de *Achillea millefolium***. 2011. 53 f. Dissertação (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

HAMINIUK, C. W. I. et al. Comportamento reológico de sistemas pécticos de polpas de frutas vermelhas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 29, n. 1, p. 225-231, jan-mar, 2009.

HARTWIG, B. R.; RODRIGUES, D. S.; JÚNIOR C. J. F. O. Erva-baleeira: uma possibilidade real da sociobiodiversidade para modelos sustentáveis de produção. **HOLOS**, v.3, p. 1-21, 2020.

ISAAC, V.L.B.; CEFALI, L.C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C.C.L.G.; SALGADO, H.R.N.; Corrêa, M.A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. 2008. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

KASHIWABARA, T. B. et al. **Medicina Ambulatorial IV: com ênfase em dermatologia**. 4ª Edição. Montes Carlos, MG: Dejan Gráfica e Editora, 2016.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Medicinais no Brasil**. 2ª edição. Nova Odessa, SP: Plantarum, 2002.

MARTINS, M. M.; CORTEZ, L. E. R.; FELIPE, D. F. Desenvolvimento de Formulações de uso Tópico Empregando o Óleo Essencial Extraído do Cravo-da-Índia. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 1, n. 3, p. 259-263, 2008.

MATOS, F. A. A. **Farmácias Vivas**. 2ª edição. EUFC, Fortaleza, 1994.

MATOS, F. A. A. **Farmácias Vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades**. EUFC, Fortaleza, 1998.

Monteiro, J. M.; Albuquerque, U. P.; Araújo, E. L.; Amorim, E. L. C. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Quim. Nova**, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005.

NASSIF NETO, Mohamed Ahmed Abou. **Estudo para implantação de uma Farmácia Viva a partir do Horto de Plantas Medicinais e Tóxicas da FCFAr**. 2015. 50 f. , 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Farmácia-bioquímica)- Faculdade de Ciências farmacêuticas, Unesp, Araraquara, 2015.

PEREIRA, J. A. S. **Avaliação da variabilidade do metabolismo secundário em *Cordia verbenacea* DC**. 2017. 158 f. Tese (Doutorado - Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2017.

PEREIRA, A. M. S.; BERTONI, B. W.; SILVA, C. C. M.; FERRO, D.; CARMONA, F.; CESTARI, I. M.; BARBOSA, M. G. H. **Formulário fitoterápico farmácia da natureza**. 3º ed. 466p. Ribeirão Preto: Bertolucci. 2020.

PEREIRA, A. M. S. **Manual prático de Multiplicação e Colheita de Plantas Medicinais**. Ribeirão Preto: UNAERP, 2011. 280 p.

QUISPE-CONDORI, S. Obtaining β -caryophyllene from *Cordia verbenaceae* Candolle by supercritical fluid extraction. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 46, p. 27–32, 2008.

RANDAL, V. B.; BEHRENS, M.; PEREIRA, A. M. S. Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva. **Revista Fitos**, v. 10, p. 1-93, 2016.

ROCHA, W. S.; LOPES, R. M.; SILVA, D. B.; VIEIRA, R. F.; SILVA, J. P.; AGOSTINI-COSTA, T. S. Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do cerrado. **Rev. Bras. Frutic.** v. 33, n. 4, p. 1215-1221, 2011.

RODRIGUES, W. D. **Avaliação in vitro do potencial antiglicação do extrato etanólico e de metabólitos de folhas de Erva-Baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.)**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2022.

ROSSATO, A. E.; PIERINI, M. M.; AMARAL, P. A.; SANTOS, R. R.; CITADINI, V. Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos. **DIOESC**, v.1, 1º ed. 2012.

SAFITRI, F. I.; NAWANGSARI, D.; FEBRINA, D. Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. **Advances in Health Sciences Research**, Atlantis Press, 2020. v. 34, p.

80-84. Disponível em: <<https://www.atlantispress.com/proceedings/ahms-20/125951906>>. Acesso em: 10 mar 2023.

SANTOS, Ana Lourdes Rodrigues dos. **Avaliação do sistema conservante em formulação com extrato hidroalcólico de schinus terebinthifolius raddi nacardiaceae**. 2007. 112 f. Dissertação (Mestrado em Bioanálises e Medicamentos) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.

Sistema da Informação sobre a Biodiversidade Brasileira (SiBBR). Disponível em: <<https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/338408#names>>. Acesso em 30 de maio de 2023.

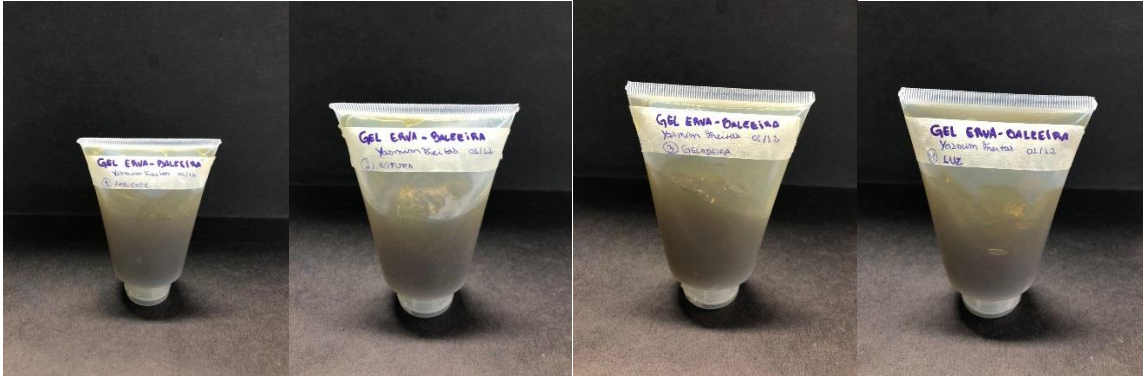
SOUZA, J. P. B.; NÓBREGA, R. S. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetoconazol. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 7, n. 1, p. 45-64, 2018.

ZAGUE, V. Manipulação de Géis Hidrofílicos. **Encarte Técnico Anfarmag**, v. 13, p. 2-5, 2006.

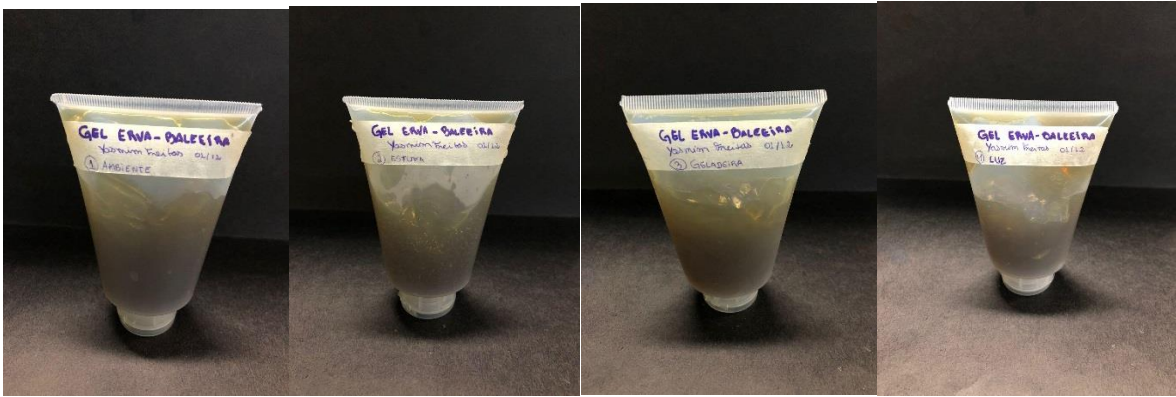
Manual Prático de Multiplicação e Colheita de Plantas Medicinais

Apêndice

Dia 1 de análise



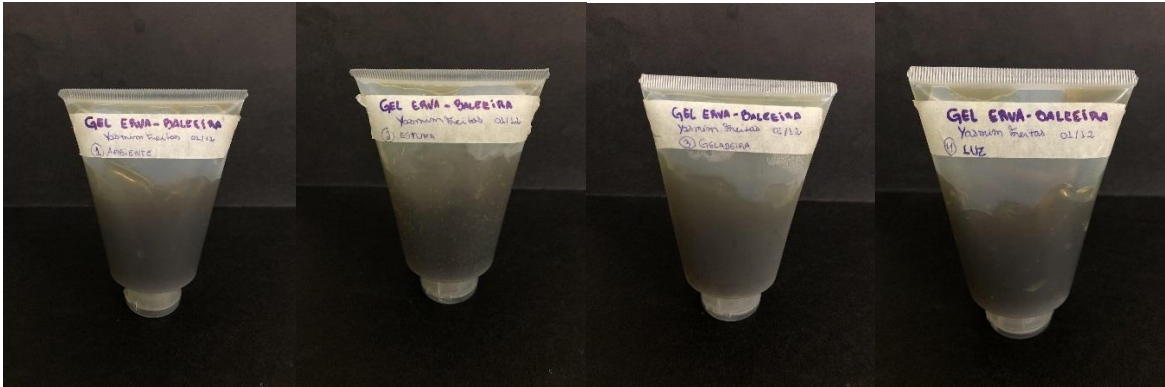
Dia 3 de análise



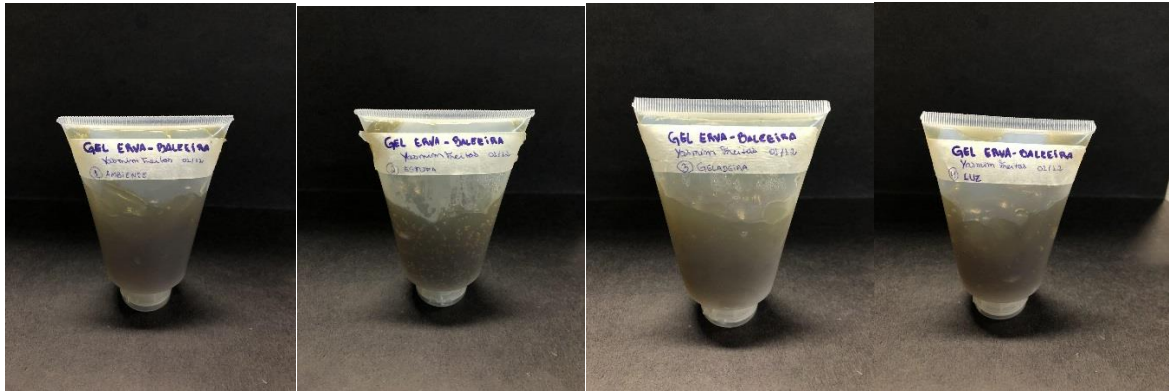
Dia 5 de análise



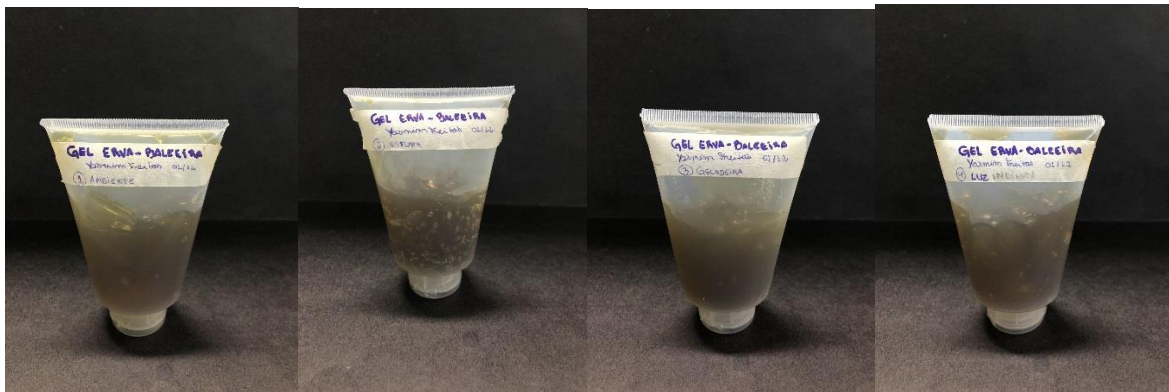
Dia 7 de análise



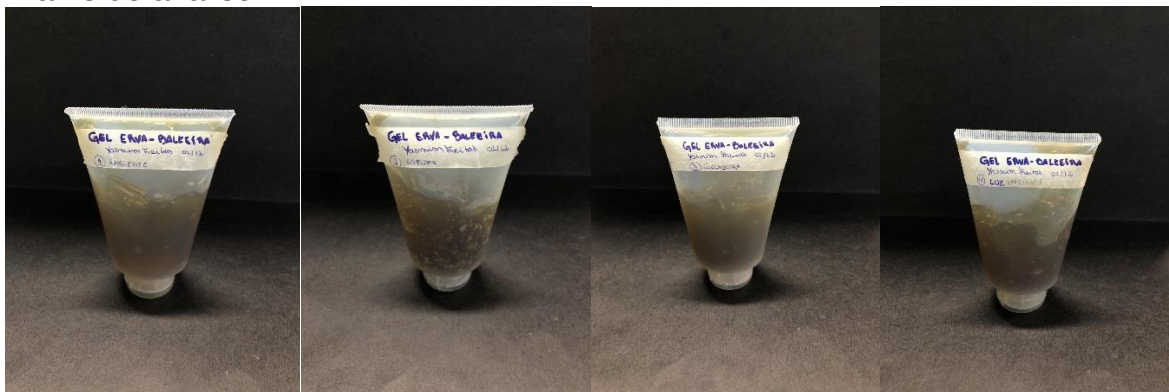
Dia 15 de análise



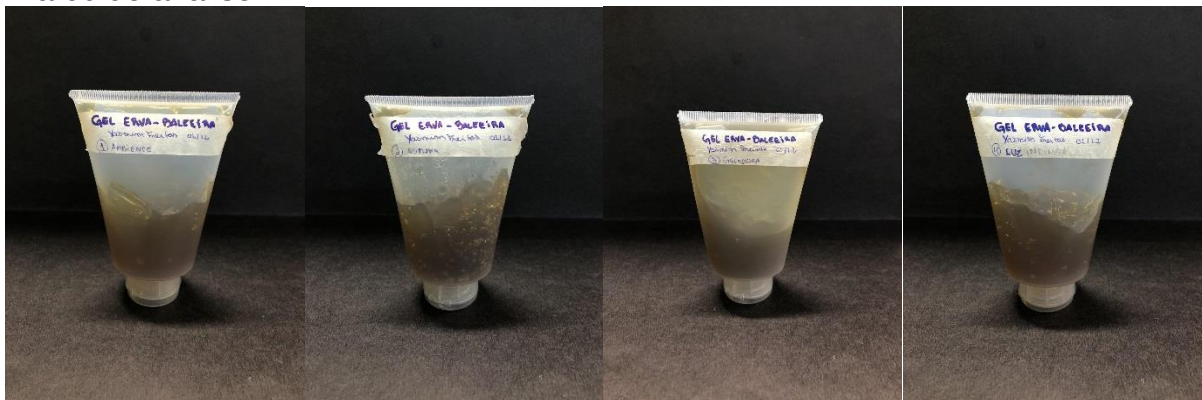
Dia 30 de análise



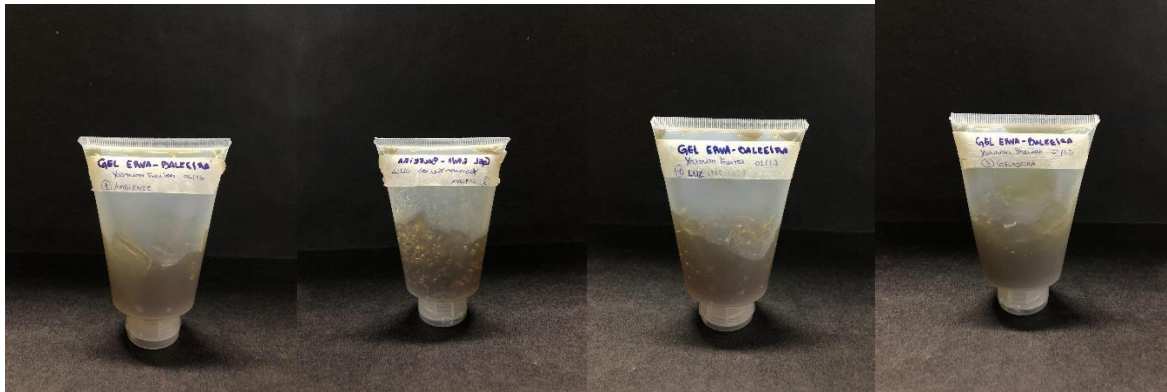
Dia 45 de análise



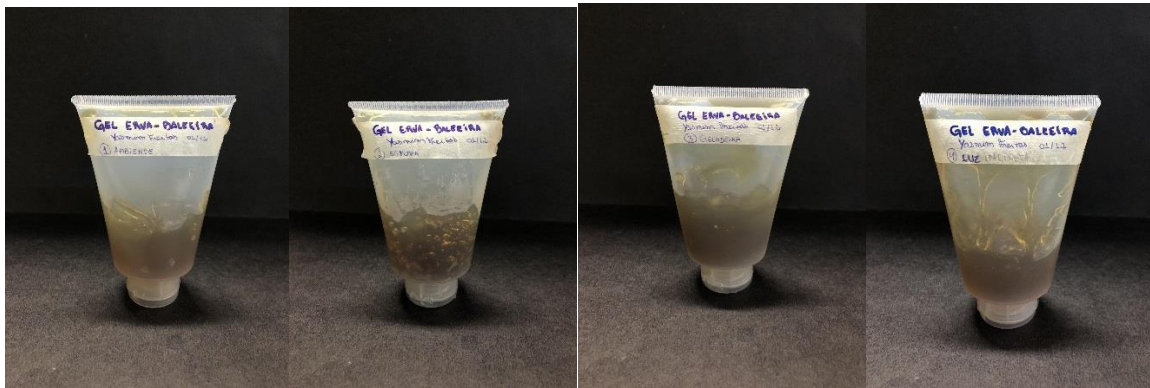
Dia 60 de análise



Dia 75 de análise



Dia 90 de análise



Dia 120 de análise

