

Formulação farmacêutica a base de quitosana e extrato de *Schinus terebinthifolius*

Raddi: desenvolvimento e estudo tecnológico

Pharmaceutical formulation based on chitosan and *Schinus terebinthifolius* Raddi extract:
development and technological study

Formulación farmacéutica a base de quitosano y extracto de *Schinus terebinthifolius* Raddi:
desarrollo y estudio tecnológico

Recebido: 21/12/2021 | Revisado: 30/12/2021 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 27/06/2022

Robson Edney Mariano Nascimento e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6180-4999>
Potiguar University, Brazil
E-mail: robsonenfo@hotmail.com

Julia Samara Pereira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5804-6659>
Potiguar University, Brazil
E-mail: juliasamara16@gmail.com

Jaleska Santos Olinto Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-641X>
Potiguar University, Brazil
E-mail: jaleskatrindade@gmail.com

Kalline Alves de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8052-9806>
Potiguar University, Brazil
E-mail: kalline.alves@live.com

João Carlos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3786-1632>
Potiguar University, Brazil
E-mail: joao.23carlos@hotmail.com

Cypriano Galvão da Trindade Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-224X>
Potiguar University, Brazil
E-mail: cgtneto@yahoo.com.br

Heryka Myrna Maia Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-3411>
Potiguar University, Brazil
E-mail: herykamyrna@gmail.com

Resumo

A aroeira-vermelha, como é conhecida a *Schinus terebinthifolius* Raddi, é uma planta da família Anacardiaceae que está presente em quase todo território brasileiro. Há evidências científicas que a espécie apresenta compostos bioativos como os grupos flavonóides, taninos, terpenos e fenóis em sua composição, o que sugere um espectro amplo de atividades farmacológicas para o vegetal como, anti-inflamatória, antioxidante, anticâncer e cicatrizante. Dessa forma, a aroeira apresenta grande potencial para a produção de fitoterápicos. Sendo assim, este trabalho objetivou o desenvolvimento e estudo tecnológico de formulações em gel contendo o extrato da *S. terebinthifolius* juntamente com quitosana e Carbopol. Os testes de estabilidade foram aplicados para ambas as formulações, os resultados demonstram que as mesmas não sofreram interferências em suas características organolépticas, porém quanto ao pH e condutividade elétrica existiram algumas alterações no gel com quitosana. As formulações elaboradas nesse estudo, após os testes tecnológicos, demonstraram estabilidade em todas as fases de desenvolvimento, em ambos os excipientes. Diante desses resultados, o fitofármaco demonstrou ser uma excelente alternativa terapêutica para utilização tópica.

Palavras-chave: Aroeira; Gel; Estabilidade; Cicatrização.

Abstract

Aroeira-vermelha, as *Schinus terebinthifolius* Raddi is known, is a plant species from the Anacardiaceae family, present in almost all Brazilian territory. There is scientific evidence that the species has bioactive compounds, for example, flavonoid, tannins, terpenes and phenols groups in their composition, which suggests a broad spectrum of pharmacological activities for the plant, such as anti-inflammatory, antioxidant, anticancer and healing. Thus, aroeira

presents great potential for the production of phytotherapies. Therefore, this work aimed at the development and production of gel formulations containing the extract of *S. terebinthifolius* together with chitosan and Carbopol, as well as characterizing them. The stability tests were applied to both formulations, the results demonstrate that they did not suffer any interference in their organoleptic characteristics, however regarding the pH and electrical conductivity there were some changes in the gel with chitosan. This study elaborated formulations, after technological tests, demonstrated stability in all stages of development, for both excipients. Given these results, this phytopharmaceutical proved to be an excellent therapeutic alternative for topical use.

Keywords: Aroeira; Gel; Estability; Healing.

Resumen

Aroeira-vermelha, como se conoce a *Schinus terebinthifolius* Raddi, es una planta de la familia Anacardiaceae presente en casi todo el territorio brasileño. Existe evidencia científica de que la especie posee compuestos bioactivos como grupos flavonoides, taninos, terpenos y fenoles en su composición, lo que sugiere un amplio espectro de actividades farmacológicas para la planta, como antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena y cicatrizante. Por lo tanto, la aroeira tiene un gran potencial para la producción de medicamentos a base de hierbas. Por tanto, este trabajo tuvo como objetivo el desarrollo y estudio tecnológico de formulaciones en gel que contienen extracto de *S. terebinthifolius* junto con quitosano y con Carbopol. Se aplicaron pruebas de estabilidad a ambas formulaciones, donde los resultados muestran que no sufrieron interferencia en sus características organolépticas, sin embargo en cuanto al pH y la conductividad eléctrica se presentaron algunos cambios en el gel con quitosano. Las formulaciones elaboradas en este estudio, luego de pruebas tecnológicas, demostraron estabilidad en todas las etapas de desarrollo, en ambos excipientes. Dados estos resultados, el fitofármaco demostró ser una excelente alternativa terapéutica para uso tópico.

Palabras clave: Aroeira; Gel; Estabilidad; Cicatrización.

1. Introdução

Na tentativa cada vez mais frequente de utilizar não somente drogas sintéticas, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo pesquisas, utilizando produtos naturais, como óleos e extratos de plantas de conhecimento popular visando obter novos compostos, com propriedades terapêuticas para o tratamento de algumas doenças crônicas e também de feridas, um número bem considerável de estudos são direcionados, na utilização de diversas plantas e suas fitoquímicas (Santos *et al.*, 2013; Valentini & Machado, 2014; González-Rodríguez *et al.*, 2021).

As plantas medicinais constituem importantes fontes de compostos bioativos e atualmente têm sido incorporadas em diversas formulações farmacêuticas. Esse aumento pode ser justificado pelos avanços ocorridos na área científica, que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes. A população brasileira tem acompanhado essa tendência, uma vez que nos últimos anos observa-se um aumento na utilização de fitoterápicos no país (Yunes; Pedrosa; Cechinel, 2001).

Um exemplo de destaque entre as plantas é a *Schinus terebinthifolius* Raddi (STR), planta da família Anacardiaceae, é conhecida popularmente como aroeira, aroeira negra, aroeira da praia ou aroeira vermelha, este último nome é devido a coloração dos seus frutos, pode ser encontrada em países da América do Sul, América Central, Europa, África e Ásia (Morton, 1978; Lenzi & Orth, 2004). No Brasil, a espécie pode ser encontrada em grande parte de seu território, como nos estados: Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (SIBBR, 2021).

Em sua revisão, Bacchi (1986) ao descrever a espécie apresenta os diversos constituintes químicos encontrados em sua composição, como a terebintona e α -pineno. Mais tarde, Gilbert e Favoreto (2011) compilaram informações evidenciadas em estudos anteriores sobre a planta, e apresentaram os grupos metabólitos nela presentes, sendo eles: flavonóides, taninos, terpenos e fenóis. Dessa maneira, a composição do vegetal em compostos bioativos desperta o interesse, uma vez que os compostos destes grupos proporcionam diferentes atividades farmacológicas ao vegetal.

Na literatura, algumas atividades biológicas já foram descritas para os extratos da *S. terebinthifolius*, como as atividades antiinflamatória, antifúngica, anticâncer e cicatrizante. Todavia, as publicações e experimentos evidenciam um

interesse maior com as propriedades relacionadas às atividades anticâncer e cicatrizante. Reforçando este último ponto, as questões voltadas para o tratamento de feridas e cicatrização, os artigos científicos encontrados mencionam o uso de alguns produtos obtidos a partir das diferentes partes da planta, direcionados à reparação e reconstituição tecidual, independente da etiologia da ferida (Bendaoud *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2012; Rosas *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2018).

Em relação à atividade anticâncer, alguns estudos também demonstram o potencial da *S. terebinthifolius* (Oliveira *et al.*, 2018). Recentemente, através de análises de patentes, constataram-se poucas inovações tecnológicas relacionadas à função anticancerígena da espécie STR em produtos biotecnológicos (Souza, Silva & Ramalho, 2021).

Contudo, a aplicação de fitoterápicos na cicatrização em órgãos e tecido tem sido avaliada mais amplamente em estudos experimentais (Santos *et al.*, 2013; Valentini & Machado, 2014). Nesse contexto, um trabalho trouxe a avaliação do extrato metanólico das folhas da planta em relação a sua atividade cicatrizante, demonstrando a cicatrização significativa de feridas (Fedel-Miyasato *et al.*, 2014). Outros autores testaram o efeito cicatrizante de uma pomada produzida a partir do óleo essencial das folhas da *S. terebinthifolius*, em ratos. Com o experimento, a planta apresentou potencial para a aceleração do processo de cicatrização, com mudanças macroscópicas, morfológicas e morfométricas (Estevão *et al.*, 2013). Outro trabalho relata o desenvolvimento de um curativo de poli (l-co-d, l-ácido láctico-co-trimetileno carbonato) (PLDLA-TMC) com *Schinus terebinthifolius*, que mostrou uma aceleração na cicatrização com o uso do produto, sugerindo o uso da PLDLA-TMC com *S. terebinthifolius* como curativo para a cicatrização da pele (Komatsu *et al.*, 2019). O estudo mais recente na literatura com a espécie avaliou o extrato hidroalcolico das cascas do caule da *Schinus* em lesões da mucosa oral de ratos, e os resultados demonstram que a espécie vegetal é promissora para o tratamento de lesões orais, por favorecer a cicatrização da mucosa oral de ratos (Uchoa, 2021).

Sabendo dos seus potenciais, a *S. terebinthifolius* é alvo para a produção de fitoterápicos, medicamentos derivados de plantas. O uso da fitoterapia, além de ter como objetivo a cura ou tratamento de doenças, também traz o aspecto de um custo acessível às populações mais carentes em relação aos formulados por síntese química (Toledo *et al.*, 2003).

Diante do exposto, surge o interesse na obtenção e desenvolvimento de produtos a partir dessa espécie vegetal para o tratamento de feridas. Portanto, o presente trabalho teve por objetivo a elaboração e caracterização de formulações em gel com o extrato da *Schinus terebinthifolius* Raddi que podem ser utilizados para a reparação tecidual.

2. Metodologia

2.1 Material botânico

A coleta do material botânico da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi, foi realizada no Município de Nísia Floresta/RN, a 60 km de Natal. A identificação da espécie foi realizada para o preparo da exsiccata e catalogação do material pelos responsáveis do Herbário “Sebastião Urias de Paula” da Universidade Potiguar (Rio Grande do Norte).

2.2 Preparação do extrato

As folhas da *S. terebinthifolius* Raddi foram secas em estufa a 60°C por dois dias, em seguida para a obtenção do pó, as mesmas foram trituradas. Este material foi pesado e colocado em recipiente de vidro, onde foi acrescido etanol (70%) em proporção de 1:3 do pó, em temperatura ambiente (Farmacopéia Brasileira, 1988). O material da planta foi macerado por sete dias, a seguir, este foi filtrado e o extrato foi concentrado a 10%.

2.3 Preparação das Formulações

2.3.1 Formulação com Quitosana

Para o desenvolvimento da formulação contendo quitosana foram utilizados como materiais água, ácido acético, ácido etileno diamino tetra-acético (EDTA) e o extrato hidroalcolóico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi, utilizando o processo de sobreposição de fases com velocidade controlada. Para a preparação, foram dissolvidos o ácido acético e o EDTA em quantidade suficiente de água e homogeneizado, adicionado o extrato de *Schinus terebinthifolius* Raddi (*Schinus* ou STR), e a seguir, adicionou-se lentamente a quitosana até completa homogeneização e observação do gel. A formulação foi acondicionada em tubos de polipropileno, para as posteriores análises.

2.3.2 Formulação com Carbopol

A formulação contendo Carbopol, base galênica gelificante de características hidrofílica, foi desenvolvida utilizando como materiais: água, extrato de *Schinus*, EDTA, Nipagin, Carbopol, Propilenoglicol e AmP 95 (2-amino-2-metil-1-propanol, 95%).

A preparação da formulação foi realizada com a dissolução do extrato de *Schinus* em água, com posterior adição de EDTA e Nipagin dissolvidos em água e álcool, respectivamente, e acréscimo do Carbopol até completa homogeneização da solução. Após repouso de 24hs desta emulsão, foram adicionados lentamente, o propilenoglicol e o AmP 95, sob agitação mecânica, até observar as características próprias de um gel. O acondicionamento desta formulação ocorreu em recipiente de polipropileno.

2.4 Avaliação da Estabilidade Preliminar

2.4.1 Testes de Estabilidade Física das formulações

Para a realização dos testes de estabilidade física as formulações foram estocadas em diferentes temperaturas, $5 \pm 2^\circ\text{C}$ e $45 \pm 2^\circ\text{C}$, com exposição à luz e a temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$). Para avaliação do tempo de prateleira as formulações foram acondicionadas em recipientes apropriados e testadas em diferentes tempos, 0, 7, 15, 30, 45 e 60 dias, seguindo os métodos de Isaac e colaboradores (2008).

2.4.2 Características organolépticas

Estes ensaios fornecem parâmetros que permitem avaliar, de imediato, o estado da amostra em análise. Os critérios foram avaliados nos tempos de 0, 7, 15, 30, 45 e 60 dias da formulação e armazenamento em temperatura ambiente com o intuito de verificar modificações, promovendo o reconhecimento primário do produto, utilizando os dados disponíveis no tempo zero (Brasil, 2004).

A avaliação foi conduzida com o intuito de analisar as características organolépticas das formulações, como aspecto visual, cor e odor (Brasil, 2004). A análise do aspecto visual foi realizada por meio de observação das características macroscópicas da amostra, através de alterações do tipo separação de fases, precipitação e turvação. A colorimetria visual foi feita mediante análise da cor da amostra. O parâmetro odor foi detectado diretamente por meio da análise olfativa (Brasil, 2004). As formulações foram monitoradas, para estes parâmetros, no intervalo de tempo supracitado.

2.4.3 Teste de Centrifugação

Em tubo de polipropileno do tipo Falcon, foram pesados, em balança semi-analítica, cerca de 5g de cada amostra, e foi submetida a centrifugação, com distintas rotações, 1.000, 2.500 e 3.500 rpm durante quinze minutos, em cada velocidade,

em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), seguindo modificações de Isaac e colegas (2008). De acordo com Brasil (2004), o produto deve se manter estável, e qualquer indicação de instabilidade torna-se necessária a reformulação. Caso o resultado não ocorra separação das fases, indica que o produto poderá ser submetido aos testes de estabilidade.

2.4.4 Teste de Estresse Térmico

Foi pesado 5g de amostra, em triplicata para cada amostra, acondicionada em tubos específicos onde seguiu o aquecimento em Banho-Maria na faixa de temperatura de 40 a 80°C , a elevação da temperatura foi realizada de $5 \pm 1^\circ\text{C}$ em $5 \pm 1^\circ\text{C}$, a cada trinta minutos. As leituras foram realizadas no início e ao término de 80°C , após as mesmas atingirem temperatura ambiente, avaliando pH, Condutividade Elétrica, Aspecto, Cor, Odor e Separação de Fases (Casteli *et al.*, 2008; Pianovski *et al.*, 2008).

2.4.5 Teste Gelo-Degelo

Foi fracionada a quantidade de 10g de cada amostra, em triplicatas, acondicionadas em tubos de polipropileno com capacidade para 30g, com tampa do tipo rosca e batoque, devidamente identificadas. Em seguida, realizaram-se 06 ciclos de extremos térmicos entre $40 \pm 5^\circ\text{C}$, em estufa e $-5 \pm 5^\circ\text{C}$ em freezer, com intervalo de vinte e quatro horas, foram analisados os parâmetros organolépticos e separação de fases a cada intervalo, o valor do pH e condutividade elétrica no início e fim do teste. (Isaac *et al.*, 2008; Casteli *et al.*, 2008; Pianovski *et al.*, 2008).

2.4.6 Teste Estabilidade Acelerada

O Teste de Estabilidade Acelerada baseia-se na avaliação de possíveis alterações, ou não, a situações de armazenamento diversas. Cada tipo de formulação em gel foi submetida ao armazenamento de temperaturas diferentes, e avaliadas ao longo de 60 dias. Cada amostra foi dividida em dois grupos: Grupo F, mantido em freezer a $-5 \pm 5^\circ\text{C}$; Grupo E, mantido em estufa a $45 \pm 5^\circ\text{C}$, condições onde são esperadas as menores alterações. Um grupo controle foi deixado em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) e utilizado como referência. Foram avaliados periodicamente nos intervalos de 1, 7, 15, 30, 45 e 60 dias, as características organolépticas, separação de fases, pH e condutividade elétrica.

2.5 Análise estatística

Os dados estatísticos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de múltipla comparação utilizando-se o método Tukey para os testes de estabilidade das formulações, por meio do software Microsoft Office Excel (2016) e do programa estatístico PAST.

3. Resultados e Discussão

Foram desenvolvidas duas formulações, com veículos distintos, quitosana e Carbopol, ambas foram formuladas com adição do extrato vegetal e sem adição do extrato (Grupo controle), com o intuito de analisar se as incorporações dos extratos terão influência sobre a formulação farmacêutica em ambos os excipientes. Além disso, diante das atividades biológicas do extrato vegetal e do biopolímero de quitosana já descritas na literatura acredita-se que as formulações possam ser utilizadas com a finalidade de apresentar a ação cicatrizante. Após desenvolver e realizar o preparo das formulações, conforme método analítico proposto foi realizado as análises dos parâmetros utilizados para os testes de estabilidade preliminar e acelerada.

Segundo Isaac *et al.* (2008) um fitocosmético deve passar por todas as etapas de pesquisa: proposição, criação e desenvolvimento, incluindo os testes de estabilidade, para assegurar a atividade durante toda sua vida útil. Os estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos procuram fornecer informações que indiquem o grau de estabilidade relativa de um

produto nas condições diversas de exposição a que estão submetidos, até seu prazo de validade (Isaac *et al.*, 2008; da Costa *et al.*, 2021).

As formulações contendo o extrato de *Schinus therenbitifolius* Raddi, em veículos de Carbopol e quitosana, apresentaram uma boa consistência, com coloração verde para as que foram adicionadas do extrato de *Schinus*, odor característico do extrato de *Schinus* e pH variando de 4,65 a 6,89.

3.1 Teste de Centrifugação

As preparações foram submetidas ao teste de centrifugação, os resultados demonstraram que não houve separação de fases em ambas as formulações produzidas no presente estudo. De acordo com Isaac *et al.* (2008), esse é o primeiro teste a ser realizado, o qual determina se o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos demais testes de estabilidade.

Diante do resultado apresentado no teste de centrifugação, as amostras foram analisadas macroscopicamente, considerando as suas características organolépticas (Tabela 1). O experimento possibilitou visualizar que nas formas farmacêuticas (Fcarb, FcarbSTR, FQuit e FQuitSTR), as características organolépticas continuaram sem interferências em todas as forças centrífugas a que foram submetidas.

As características organolépticas (cor, odor, aspecto, precipitação, formação de grumos e separação de fases) das amostras testadas, apresentaram-se de maneira normal em todos os padrões experimentados. Esses resultados corroboram com os apresentados em uma pesquisa com formulação tópica desenvolvida com o extrato da espécie *Heliotropium indicum* L., em que os autores verificaram que o produto teste não apresentou alterações. Esses mesmos autores ratificaram a importância deste parâmetro para a verificação da estabilidade da formulação, indicando que a não separação significa um resultado positivo (da Costa, Costa & Silva Júnior, 2021).

Diante dos resultados obtidos as formulações são consideradas estáveis, e correspondem aos padrões estabelecidos para os testes dos aspectos organolépticos, uma vez que esses testes objetivam averiguar a estabilidade das formulações e a sua aceitação pelo público geral (Brasil, 2004).

Tabela 1. Parâmetros organolépticos das formulações com extrato de STR, submetidos a condições de força centrífuga.

Amostras	Velocidade (rpm)	Separação de Fases	Cor	Odor	Aspecto	Precipitação
Fcarb	1.000	Ausente	N	N	N	Ausente
	2.500	Ausente	N	N	N	Ausente
	3.500	Ausente	N	N	N	Ausente
FcarbSTR	1.000	Ausente	N	N	N	Ausente
	2.500	Ausente	N	N	N	Ausente
	3.500	Ausente	N	N	N	Ausente
FQuit	1.000	Ausente	N	N	N	Ausente
	2.500	Ausente	N	N	N	Ausente
	3.500	Ausente	N	N	N	Ausente
FQuitSTR	1.000	Ausente	N	N	N	Ausente
	2.500	Ausente	N	N	N	Ausente
	3.500	Ausente	N	N	N	Ausente

*Os resultados são médias de três determinações. N= Normal. Fonte: Autores.

3.2 Teste de Estresse Térmico

Após a análise da estabilidade com o teste de centrifugação, as amostras foram submetidas ao teste de estresse

térmico, que analisa a possível instabilidade comparando o valor de pH, condutividade elétrica e aspectos organolépticos iniciais e finais. Os resultados encontrados (Tabela 2), demonstram que a formulação contendo carbopol não apresentou alterações significativas para todos os parâmetros avaliados, ao contrário da formulação com quitosana com e sem extrato de STR, que sofreram alterações significativas em seu pH e condutividade elétrica, apesar destas alterações não influenciarem as características das formulações, como pode ser verificado nos resultados, uma explicação para a alteração nos valores de pH e condutividade elétrica é que a diferença pode ter ocorrido pelo desvio padrão das amostras.

Para as características organolépticas analisadas após o período de estresse térmico, as quatro formulações não exibiram mudanças físicas. Segundo Zocoleret *al.* (2009), a temperatura e o pH são fatores que afetam a estabilidade de fármacos propensos a decomposição hidrolítica. Entretanto, apesar de existir uma diferença significativa ($p < 0,05$) nos valores de pH inicial e final no teste de estresse térmico da formulação com quitosana e extrato STR, a formulação não sofreu influência perceptível para alteração de suas características.

Os valores de pH das formulações desenvolvidas no presente estudo estão dentro das margens especificadas para produtos de uso tópico. Os resultados corroboram aos achados de outras pesquisas na mesma temática, como o desenvolvimento de um gel-creme a base do óleo da *Copaifera officinalis* L. por Silva e colaboradores (2019), que demonstrou variações de pH valores em torno de 5,0 no decorrer dos 30 dias de teste da formulação elaborada. Outra pesquisa indica valores de pH entre 5,1 e 5,9, para uma formulação contendo as espécies vegetais *Calendula officinalis* e *Arnica Montana* (Souza et al., 2020). Já formulações com o óleo essencial do cravo-da-índia tiveram pH constante entre 5,5 e 6,0 (Martins et al., 2008).

É interessante ressaltar que os valores do pH da pele humana são levemente ácidos (4,0 - 6,0), pois se caracteriza como uma forma de proteção da superfície cutânea contra agressões de microrganismos e fungos. Diante dessa informação, os valores obtidos de pH para as formulações desenvolvidas no presente estudo encontram-se em conformidade com os valores preconizados para a utilização em produtos tópicos na pele (Leonardi et al., 2002).

Para o parâmetro condutividade elétrica houve um comportamento contrário, as formulações com carbopol apresentaram valores de condutividade mais baixos em relação às formulações com quitosana. A quitosana apresenta baixo peso molecular, característica que confere uma maior maleabilidade ao gel elaborado, e dessa forma uma melhor espalhabilidade, uma maior adesão e a formação de filme no local da aplicação, enquanto o Carbopol apresenta-se como um gel mais rígido, portanto, com uma maior estabilidade.

Tabela 2. Parâmetros físicos das formulações com e sem extrato de STR, submetidos a condições de estresse térmico.

Amostras	pH Inicial	pH Final	Condutividade \bar{e} Inicial	Condutividade \bar{e} Final	Aspectos Organolépticos
FCarb	6,97 \pm 0,10 ^a	6,88 \pm 0,04 ^a	252,67 \pm 8,33 ^a	228,67 \pm 12,22 ^b	N
FCarbSTR	6,89 \pm 0,03 ^a	6,93 \pm 0,04 ^a	247,67 \pm 7,64 ^a	210,33 \pm 16,07 ^b	N
FQuit	4,88 \pm 0,48 ^a	5,12 \pm 0,26 ^b	687,00 \pm 24,00 ^a	666,00 \pm 16,00 ^b	N
FQuitSTR	4,65 \pm 0,05 ^a	5,01 \pm 0,25 ^b	634,67 \pm 39,72 ^a	571,00 \pm 11,00 ^b	N

*Médias seguidas de letras diferentes nas colunas sugerem diferenças pelo teste de *T de Student* ($p < 0,05$). N= Normal. Fonte: Autores.

3.3 Teste Gelo-Degelo

Após as avaliações iniciais as amostras foram submetidas ao ciclo gelo-degelo, sendo realizadas as análises no tempo inicial e final do ciclo. Os resultados (Tabela 3) correspondentes aos parâmetros de pH e a condutividade elétrica nas formulações com quitosana e extrato de STR, apresentaram diferença estatística ($p < 0,05$) quando comparado o tempo inicial com o tempo final. As formulações com carbopol mantiveram-se sem alterações significativas para todos os parâmetros

avaliados. Em relação aos seus aspectos organolépticos, se mantiveram em sua forma normal após o ciclo, portanto, sugere-se que apesar de existirem as alterações de pH estas não mostraram ter influenciado a consistência das amostras.

Tabela 3. Parâmetros físicos das formulações com extrato de STR, submetidos a condições do ciclo gelo e degelo.

Amostras	pH Inicial	pH Final	Condutividade \bar{e} Inicial	Condutividade \bar{e} Final	Aspectos Organolépticos
FCarb	6,97±0,05 ^a	6,97±0,10 ^a	252,67±8,33 ^a	252,67±16,65 ^a	N
FCarbSTR	6,89±0,03 ^a	6,97±0,20 ^a	247,67±7,64 ^a	248,00±9,54 ^a	N
FQuit	5,17±0,32 ^a	4,88±0,48 ^b	756,50±1,00 ^a	687,00±24,00 ^b	N
FQuitSTR	5,33±0,19 ^a	4,90±0,08 ^b	696,00±11,53 ^a	602,50±7,50 ^b	N

^{a,b} = Médias seguidas de letras diferentes nas colunas sugerem diferenças pelo teste *T* ($p < 0,05$); N = Normal. Fonte: Autores.

3.4 Teste Estabilidade Acelerada

Quando finalizados os testes de estabilidade preliminar as amostras foram submetidas ao teste de estabilidade acelerada por 60 dias, sendo avaliados os mesmos parâmetros em condições extremas de temperatura. Entre os resultados evidenciados na Tabela 4, no que diz respeito às características organolépticas das formulações, pode-se destacar que a formulação com carbopol e extrato STR e carbopol sem extrato STR se mantiveram sem alterações ao longo do tempo avaliado em ambas as condições (5°C e 40°C). Já para as formulações com quitosana, foi observado uma modificação em seus aspectos no tempo de 60 dias na amostra submetida à temperatura de 40°C.

Com relação aos valores de pH das formulações, foi possível notar pequenas modificações em seus valores para ambas as amostras, porém, nas formulações contendo a quitosana a alteração nos valores do pH nas duas condições foi mais evidente se comparada com a preparada com o carbopol.

Tabela 4. Parâmetros físicos das formulações com extrato de STR, submetidos às condições de estresse por 60 dias.

Amostras	Parâmetros	1 dia	7 dias	15 dias	30 dias	45 dias	60 dias
FCarb	Orgalopético (5°C)	N	N	N	N	N	N
	Orgalopético (40°C)	N	N	N	N	N	N
	pH (5°C)	6,97±0,05 ^a	6,99±0,09 ^a	7,00±0,06 ^a	6,84±0,11 ^a	6,94±0,06 ^a	6,92±0,06 ^a
	pH (40°C)	6,97±0,10 ^a	7,10±0,23 ^a	7,11±0,53 ^a	6,88±0,01 ^a	6,99±0,27 ^a	6,91±0,15 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (5°C)	252,67±8,33 ^a	221,67±24,04 ^a	297,00±18,38 ^a	238,00±11,14 ^a	197,67±30,09 ^a	240,33±11,37 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (40°C)	252,67±16,65 ^a	228,67±12,22 ^a	251,50±5,00 ^a	264,50±29,00 ^a	258,00±12,00 ^a	262,75±25,13 ^a
FCarbSTR	Orgalopético (5°C)	N	N	N	N	N	N
	Orgalopético (40°C)	N	N	N	N	N	N
	pH (5°C)	6,89±0,03 ^a	6,85±0,07 ^a	6,88±0,09 ^a	6,68±0,08 ^a	6,79±0,03 ^a	6,76±0,16 ^a
	pH (40°C)	6,89±0,06 ^a	6,79±0,08 ^a	6,71±0,17 ^a	6,62±0,02 ^a	6,60±0,03 ^a	6,49±0,22 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (5°C)	247,67±7,64 ^a	211,33±16,04 ^a	229,33±36,02 ^a	260,00±30,00 ^a	223,00±10,39 ^a	323,00±15,87 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (40°C)	247,67±15,28 ^a	239,67±7,02 ^a	267,33±11,72 ^a	277,00±38,11 ^a	286,50±7,00 ^a	361,00±46,00 ^a
FQuit	Orgalopético (5°C)	N	N	N	N	N	N
	Orgalopético (40°C)	N	N	N	N	N	N
	pH (5°C)	5,17±0,32 ^a	4,69±0,17 ^a	5,01±0,28 ^a	4,20±0,02 ^a	4,25±0,13 ^a	4,23±0,07 ^a
	pH (40°C)	4,88±0,48 ^b	5,12±0,26 ^b	6,73±0,19 ^b	4,40±0,01 ^b	4,76±0,14 ^b	4,58±0,07 ^b
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (5°C)	756,50±1,00 ^a	659,50±27,00 ^a	630,00±44,00 ^a	562,50±53,00 ^a	722,50±43,00 ^a	642,50±41,64 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (40°C)	687,00±24,00 ^b	666,00±16,00 ^b	761,00±4,00 ^b	755,00±42,76 ^b	758,00±22,87 ^b	756,50±32,50 ^b
FQuitSTR	Orgalopético (5°C)	N	N	N	N	N	N
	Orgalopético (40°C)	N	N	N	N	N	M
	pH (5°C)	5,24±0,18 ^a	4,78±0,14 ^a	4,98±0,17 ^a	4,31±0,20 ^a	4,54±0,16 ^a	4,43±0,18 ^a
	pH (40°C)	5,19±0,19 ^a	5,09±0,22 ^a	5,06±0,46 ^a	4,46±0,02 ^a	4,56±0,20 ^a	4,51±0,10 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (5°C)	663,67±11,37 ^a	620,50±33,00 ^a	616,00±50,00 ^a	575,00±74,00 ^a	595,50±12,00 ^a	585,25±43,00 ^a
	Condutividade e $\bar{\epsilon}$ (40°C)	653,00±47,29 ^a	660,33±66,16 ^a	747,50±49,00 ^a	754,00±64,00 ^a	868,00±20,00 ^a	811,00±28,35 ^a

*N= Normal. M= Modificada. Fonte: Autores.

No tocante à condutividade elétrica, a 5°C e a 40°C, a FCarbSTR apresentou variações leves. Enquanto que, na FQuitSTR percebe-se um aumento gradativo a 5°C e uma alteração maior a partir dos primeiros quinze dias a 40°C.

As alterações encontradas nas formulações desenvolvidas com quitosana sugerem uma menor estabilidade destas ao comparar-se com a formulação com carbopol. Todavia, podemos inferir que a quitosana atua como um polímero coadjuvante, por apresentar propriedades farmacológicas que corroboram para que ela seja a mais adequada das formulações testadas.

Conforme reportado por Isaac e colaboradores (2008) em formulações fitoterápicas do tipo gel, as incompatibilidades podem ocorrer entre o polímero formador do gel e os demais constituintes da formulação, principalmente após a incorporação de extratos vegetais gerando processos de incompatibilidades, como: turbidez, precipitação, cristalização, alteração de cor,

alteração de odor e desestruturação da cadeia polimérica (Isaac *et al.*, 2008).

Entretanto, com os resultados apresentados nesse estudo, para ambas as formulações, utilizando excipientes distintos, carbopol e o polímero de quitosana, as formas farmacêuticas desenvolvidas demonstraram não apresentar incompatibilidade entre o polímero utilizado como base para os géis e os demais constituintes, como pode ser verificado em ambas as formulações, ao comparar a forma com extrato e sem extrato de cada uma delas. Sendo assim, após os ensaios comprovarem uma boa estabilidade das formas farmacêuticas elaboradas, estas podem ser indicadas para testes *in vivo*, como uma nova alternativa terapêutica para a cicatrização da pele.

Ademais, a Organização Mundial de Saúde (OMS), reporta que as plantas medicinais são as melhores fontes de obtenção de uma variedade de insumos farmacêuticos ativos e cerca de 80% da população mundial usa a medicina tradicional buscando o alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável.

4. Conclusão

As formulações desenvolvidas com gel de quitosana e carbopol incorporadas com o extrato de *Schinus terebinthifolius* Raddi ao passar pelos testes de estabilidades obtiveram resultados satisfatórios. Quanto às suas características organolépticas, foi possível observar que ambas não sofreram interferências. Entretanto, quanto ao pH e condutividade elétrica, enquanto a formulação com carbopol não apresentou mudanças significativas, a com quitosana sofreu algumas alterações.

As formulações elaboradas nesse estudo, após os testes tecnológicos, físico-químicos e de estabilidade preliminar e acelerada, demonstraram estabilidade em todas as fases de desenvolvimento, não sendo observado separação de fases a partir da incorporação do extrato de STR em ambos os excipientes. Diante desses resultados, o fitofármaco demonstrou ser uma excelente alternativa terapêutica para utilização tópica. Entretanto, sugerimos que posteriormente, testes complementares a esses sejam realizados.

Portanto, sabendo das propriedades presentes na *S. terebinthifolius* Raddi e dos resultados demonstrados com esse trabalho, fica evidente o potencial que as formulações têm a oferecer aos pacientes, uma vez que os géis apresentam uma boa adesividade a pele, característica que facilita a liberação do fitofármaco por tempo prolongado no local da aplicação.

Sugerimos que novas investigações sejam realizadas sobre a efetividade dessas formulações em estudos *in vitro* e *in vivo* para testar sua atuação frente à reparação tecidual.

Referências

- Bacchi, E. M. (1986). Ação anti-úlceras e cicatrizante de algumas plantas brasileiras. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 1(1), 93-100.
- Bendaoud, H., Romdhane, M., Souchard, J. P., Cazaux, S., & Bouajila, J. (2010). Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle* L. and *Schinus terebinthifolius* Raddi berries essential oils. *Journal of Food Science*, 75(6), C466-C472.
- Brasil. (2004). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. "Guia de estabilidade de produtos cosméticos". Brasília. ANVISA.
- Casteli, V. C., Mendonça, C. C., de Campos, M. A. L., Ferrari, M., & Machado, S. R. P. (2008). Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2, 0%. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 30(2), 121-128.
- da Costa, R. S., Costa, R. M. R., & Júnior, J. O. C. S. (2021). Comportamento reológico e atividade antimicrobiana de uma formulação tópica contendo extrato de *Heliotropium indicum* L. *Research, Society and Development*, 10(5), e32310515068-e32310515068.
- Estevão, L. R. M., Mendonça, F. D. S., Baratella-Evêncio, L., Simões, R. S., Barros, M. E. G. D., Arantes, R. M. E., Rachid, M. A. & Evêncio-Neto, J. (2013). Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 28(3), 202-209.
- Farmacopéia Brasileira. (4a ed.), Atheneu, 1988. 392 p.
- Fedel-Miyasato, L. E., Kassuya, C. A., Auharek, S. A., Formagio, A. S., Cardoso, C. A., Mauro, M. O., Cunha-Laura, A. L., Monreal, A. C. D. & Oliveira, R. J. (2014). Evaluation of anti-inflammatory, immunomodulatory, chemopreventive and wound healing potentials from *Schinus terebinthifolius* methanolic extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(5), 565-575.
- Gilbert, B.; Favoreto, R. (2011) *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Revista Fitos*, 6(1), 43-56.

González-Rodríguez, M., Ruiz-Fernández, C., Francisco, V., Ait Eldjoudi, D., Farrag AbdelHafez, Y. R., Cordero-Barreal, A., Pino, J., Lago, F., Campos-Tomil, M.; Carvalho, G. R., Pereira, T. M. C. & Gualillo, O. (2021). Pharmacological Extracts and Molecules from *Virola* Species: Traditional Uses, Phytochemistry, and Biological Activity. *Molecules*, 26(4), 792.

Isaac, V. L. B., Cefali, L. C., Chiari, B. G., Oliveira, C. C. L. G., Salgado, H. R. N., & Correa, M. A. (2008). Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada*, 29(1), 81-96.

Komatsu, D., Hausen, M. A., Eri, R. Y., Leal, V., Pedrini, F., Yaksic, C., Alves, T. F. R., Chaud, M. V., Fanelli, C., Noronha, I. & Duek, E. A. (2019). Alternative Cutaneous Substitutes Based on Poly (l-co-d, l-lactic acid-co-trimethylene carbonate) with *Schinus terebinthifolius* Raddi Extract Designed for Skin Healing. *ACS omega*, 4(19), 18317-18326.

Leonardi, G. R., Gaspar, L. R., & Campos, P. M. (2002). Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Anais brasileiros de dermatologia*, 77(5), 563-569.

Lenzi, M., & Orth, A. I. (2004). Caracterização funcional do sistema reprodutivo da Aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi), em Florianópolis-SC, Brasil. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 26(2), 198-201.

Martins, R. M., Cortez, L. E. R., & Felipe, D. F. (2008). Desenvolvimento de Formulações de Uso Tópico Empregando o Óleo Essencial Extraído do Cravo-da-Índia. *Saúde e Pesquisa*, 1(3), 259-263.

Morton, J. F. (1978). Brazilian pepper—its impact on people, animals and the environment. *Economic Botany*, 32(4), 353-359.

Oliveira, M. S. D., Gontijo, S. M., Teixeira, M. S., Teixeira, K. I. R., Takahashi, J. A., Millan, R. D. S., & Segura, M. E. C. (2018). Chemical composition and antifungal and anticancer activities of extracts and essential oils of *Schinus terebinthifolius* Raddi fruit. *Revista Fitos*, 12(2), 135-146.

Pianovski, A. R., Vilela, A. F. G., Silva, A. A. S. D., Lima, C. G., Silva, K. K. D., Carvalho, V. F. M., Musis, C. R., Machado, S. R. P. & Ferrari, M. (2008). Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(2), 249-259.

Rosas, E. C., Correa, L. B., de Almeida Pádua, T., Costa, T. E. M. M., Mazzei, J. L., Heringer, A. P., Bizarro, C. A., Kaplan, M. A. C., Figueiredo, M. R. & Henriques, M. G. (2015). Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. *Journal of ethnopharmacology*, 175, 490-498.

Santos, O. J., Barros-Filho, A. K., Malafaia, O., Ribas-Filho, J. M., Santos, R. H., & Santos, R. A. (2012). *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrorrhaphy in rats. *Arq Bras Cir Dig*, 25(3), 140-146.

Santos, O. J. D., Malafaia, O., Ribas-Filho, J. M., Czczeko, N. G., Santos, R. H. P., & Santos, R. A. P. (2013). Efeito de *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) e *Carapa guianensis* Aublet (andiropa) na cicatrização de gastrorrafias. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 26(2), 84-91.

SIBBR. *Schinus terebinthifolius* Raddi. https://ferramentas.sibbr.gov.br/ficha/bin/view/especie/schinus_terebinthifolius.

Silva, F. V. F., Santos, M. C., Neiva, L. D. B., Oliveira, M. A. C., de Sousa Leal, B., dos Santos Moreira, F. A., Santos, P. N., Cavalcante, G. L., Santos Sousa, J. P. & Neto, M. P. L. (2019). Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaifera officinalis* L.(copaifaba). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (30), e974-e974.

Souza, J. S. P.; Silva, R. E. M. N. & Ramalho, H. M. M. (2021). Extrato de *Schinusterebinthifolius* Raddi com potencial anticancer: um estudo prospectivo. Em J. R. Lemos (Ed.), *Ensino, Pesquisa e Inovação em Botânica* (156-165). Ponta Grossa, PR. Atena Editora.

Souza, M. E. V., Batista, S. E. S. & Siqueira, L. P. (2020). Desenvolvimento e controle de qualidade de pomada a base de extratos vegetais com ação cicatrizante. Em T. T. Pereira; L. H. A. Castro & S. A. Oesterreich (Ed.), *Ciências da saúde campo promissor em pesquisa* (120-136). Ponta Grossa, PR. Atena Editora.

Toledo, A. C. O., Hirata, L. L., Buffon, M. D. C. M., Miguel, M. D., & Miguel, O. G. (2003). Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Revista Lecta*, 21(1/2), 7-13.

Uchoa, V. R. *Schinus terebinthifolius* Raddi: estudo de revisão e análise do potencial cicatrizante do extrato hidroalcoólico em lesão na mucosa oral de ratos. 2021. 153 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

Valentini, S. A., & Machado, B. C. T. (2014). Avaliação do potencial farmacotécnico e antimicrobiano de diferentes extratos da aroeira pimenteira (*Schinus terebinthifolius* Raddi). *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, 9(1), 34-43.

Zocoler, M. A., Cunha, A. R. C., Rigato, L. A. B., de Angelo Zilotti, L. M., & Shimabuku, P. S. (2009). Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília (SP). In *Colloquium Vitae*. 1(1), 30-37.