

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMULAÇÃO TÓPICA DE EXTRATO DE UVARANA PARA TRATAMENTO DE FERIDAS

Christiane Caroline de Souza, Giovana Isabel Pinto, Ivo Ilvan Kerppers, Daniel de Paula*

Universidade Estadual do Centro-Oeste, Paraná.

*E-mail: ddepaula@unicentro.br

Submetido em: 08/03/2016

Aceito em: 17/06/2016

Publicado em: 31/12/2016

Resumo

Muitas vezes a cicatrização de feridas ocorre de forma lenta, fazendo-se necessário o tratamento farmacológico na forma tópica, geralmente com medicamentos contendo ativos extraídos de plantas. A Uvarana, *Cordyline dracaenoides* Kunth, apresenta atividade anestésica e anti-edematogênica, mostrando potencial para o tratamento de feridas. Este estudo visou à obtenção de formulação tópica contendo extrato de Uvarana, e realização de testes de estabilidade preliminar. Primeiramente, realizou-se a seleção do solvente extrator, sendo que a solução de Propilenoglicol (PG): água (1:1, v/v) demonstrou melhor propriedade extrativa e maior estabilidade frente aos testes de alteração de pH, temperatura e radiação UV. Posteriormente, prepararam-se géis de Alginato de Sódio, Carbopol, CMC sódica ou Goma Xantana a 1% (m/v) em água destilada, acrescidos de extrato em diversas concentrações. O gel de Carbopol apresentou-se como o melhor veículo para aplicação tópica do extrato de Uvarana, demonstrando comportamento desejável após testes de estabilidade preliminar frente às variações de temperatura e radiação UV, para avaliar a presença de substâncias termo e foto-sensíveis. Esta formulação demonstrou consistência e pH adequados para a aplicação na pele não íntegra, visando uma melhor adesão do paciente ao tratamento.

Palavras-chave: Preparações Farmacêuticas, Fitoterapia, Ferimentos e Lesões.

Development and characterization of topical formulation of uvarana extract for wound treatment

Abstract

Often wound healing occurs slowly, requiring pharmacological treatment in topical form, usually containing active drugs extracted from plants. The Uvarana, *Cordyline dracaenoides* Kunth, presents anesthetic and antiedematogenic activity, showing potential for wound treatment. This study aimed at: (i) obtaining topical formulation containing Uvarana extract, and therefore, (ii) performing preliminary stability tests with the obtained formulation. First, the selection of the extractor solvent was carried out. Propylene glycol (PG): Water solution (1:1, v/v) showed better extraction properties and higher stability against pH, temperature and UV radiation tests. Then, gel formulations of Sodium Alginate, Carbopol, Sodium CMC or Xanthan Gum 1% (w/v) as gelling polymer were prepared in distilled water and incorporated with different extract concentrations. Formulations containing Carbopol 1% (w/v) presented as the best vehicle for topical application of Uvarana extract, demonstrating desirable behavior after preliminary stability tests against temperature variation and UV radiation. This formulation showed consistency and pH value suitable for application to injured skin, helping to improve patient adoption to treatment.

Keywords: Pharmaceutical Preparations, Phytotherapy, Wounds and Injuries

Desarrollo y caracterización de formulación tópica de extracto de uvarana para el tratamiento de heridas

Resumen

La cicatrización de heridas a menudo se produce lentamente, lo que requiere tratamiento farmacológico en forma tópica, generalmente con medicamentos extraídos de plantas. La *Uvarana*, *Cordyline dracaenoides* Kunth, tiene actividad anestésica y anti-edematosa, que muestra potencial para el tratamiento de las heridas. Este estudio tuvo como objetivo obtener formulación tópica que contenga extracto de Uvarana y realizar ensayos preliminares de estabilidad. En primer lugar, se seleccionó el solvente extractor, siendo que la solución de Propilenoglicol (PG): Agua (1:1, v/v) mostró mejor potencial de extracción y mayor estabilidad frente a las pruebas de alteración de pH, temperatura y radiación UV. Posteriormente, se prepararon geles de Alginato sódico, Carbopol, CMC sódica o Goma Xantana 1% (p/v) en agua destilada, aumentados de extracto en diferentes concentraciones. El gel de Carbopol 1% (p/v) se presentó como el mejor vehículo para la aplicación tópica de extracto Uvarana, demostrando comportamiento deseable después de las pruebas de estabilidad preliminar frente a la variación de temperatura y radiación UV, para evaluar la presencia de sustancias termo y fotosensibles.. Esta fórmula demostró consistencia y pH adecuados para la aplicación en la piel no íntegra, ayudando a mejorar la adherencia del paciente al tratamiento.

Palabras clave: Preparaciones Farmacéuticas, Fitoterapia, Heridas y L

INTRODUÇÃO

Ferimentos são danos físicos que resultam em abertura ou ruptura cutânea causando desordem na anatomia e atividade funcional da pele normal⁽¹⁻⁵⁾. Para que ocorra uma cicatrização normal, são necessárias circulação sanguínea, nutrição e imunidade adequadas, além de evitar forças mecânicas prejudiciais, como no caso da pressão exercida pelo peso do próprio corpo nas úlceras de decúbito⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Em feridas cuja cicatrização é reduzida, utiliza-se como tratamento medicamentos que auxiliem neste processo. Estes medicamentos apresentam-se na forma de pomadas ou géis. As pomadas apresentam ação emoliente e oclusiva por serem veículos oleosos, geralmente à base de vaselina, ideais para a veiculação de princípios ativos hidrofóbicos⁽¹¹⁾. Por outro lado, os géis são veículos aquosos semissólidos que consistem da dispersão de moléculas pequenas ou grandes em um veículo aquoso, que se torna viscoso pela adição de um agente gelificante. Dentre os agentes gelificantes, podem-se utilizar macromoléculas sintéticas, como carbômeros, derivados de celulose; ou gomas naturais, como a tragacanta^(11,12).

Como fonte de princípios ativos, as plantas possuem elevado potencial para o controle e tratamento de feridas, sendo muitas delas utilizadas de forma popular para esta finalidade. Elas induzem a cicatrização e regeneração de tecidos lesionados por diversos mecanismos, especialmente por promover a desinfecção, debridamento e por proporcionar um meio úmido que estimula o processo de fechamento das feridas^(2,13). Os principais compostos encontrados nas plantas envolvidos nesses processos são os polifenóis, terpenos, saponinas, antocianinas e flavonóides^(14,22).

A *Cordyline dracaenoides* Kunth, conhecida por "Uvarana", é uma árvore encontrada em abundância na região de Campos Gerais, Paraná, Brasil. Ela é utilizada como anti-inflamatório e para o tratamento de reumatismo e doenças associadas⁽¹⁴⁾. Em testes analíticos da *C. dracaenoides*, foi detectada a presença de esteróides, antocianinas, saponinas e pequenas concentrações de taninos em extratos hidroalcoólicos de raízes e folhas. Devido a esses compostos, ela apresenta efeito anestésico, redução locomotora, efeito hipnótico e atividade antiedematogênica para vasos sanguíneos e estômago, sendo muito utilizada na medicina popular^(14,15).

No presente estudo, realizou-se a obtenção e caracterização de uma formulação tópica contendo extrato de Uvarana para o tratamento de feridas visando auxiliar formuladores que atuam na indústria e, em especial, na farmácia de manipulação, na elaboração de formulações fitoterápicas de uso tópico.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção do Solvente Extrator

Para a obtenção do extrato de Uvarana, foi analisada a solubilidade do extrato seco da raiz, em diferentes solventes com potencial de utilização na pele não-integra, sendo eles: água destilada, propilenoglicol (PG), glicerina, solução de PG: água destilada (1:1, v/v) e solução de glicerina: água destilada (1:1, v/v). Para tal, preparou-se os extratos com 500 mg de matéria vegetal em 50 mL de solvente, utilizando-se o método de percolação, agitando-se durante 3 dias e, posteriormente, filtrado. A solubilidade foi avaliada de forma qualitativa⁽¹¹⁾, sendo a propriedade extrativa associada à intensidade de cor apresentada pelo extrato final. Em seguida, foi realizada a medição de pH do extrato e, conseqüentemente, submetido a testes de estabilidade frente à alteração de pH, temperatura e radiação ultravioleta (UV).

Estudo de Formulação de Géis

Foram preparados géis-base com os seguintes agentes doadores de viscosidade: alginato de sódio, carbopol, carboximetilcelulose (CMC) sódica ou goma xantana, na proporção de 1% (m/v) em água destilada. Incorporou-se o extrato de Uvarana nas concentrações de 1, 2, 5 ou 10% (m/v) nos géis-base, preparando, para cada concentração, 25g de gel. Para a escolha do gel-base, analisou-se o aspecto apresentado pela formulação desenvolvida, almejando o gel com melhor consistência e homogeneidade após a adição do extrato. Posteriormente, determinou-se o pH do gel e este foi submetido a testes de estabilidade frente às variações de temperatura e exposição à radiação UV, como descrito anteriormente. Após a escolha da base farmacotécnica, ou seja, gel de carbopol 1% (m/v), foi preparado um gel tendo como veículo próprio, extrato de Uvarana PG: Água (1:1, v/v) objetivando preservar a concentração máxima de extrato que se conseguiu obter na formulação final.

Teste de Estabilidade

Os extratos e os géis obtidos foram submetidos a testes de estabilidade de pH, temperatura (estabilidade preliminar) e radiação UV⁽¹⁶⁾. No teste de estabilidade de pH, os extratos foram expostos a uma faixa de pH variando de 4,0; 5,0; 6,0; 7,0 a 8,0, utilizando-se soluções de NaOH 0,1M e HCl 0,1M, por um período de 48 horas. A concentração final de extrato nas soluções foi de 99% (v/v), utilizando-se um volume final de 10 ml para cada amostra. Posteriormente, submetem-se os extratos, em duplicata, a testes de estabilidade frente à temperatura e radiação UV. O teste de estabilidade preliminar baseou-se em expor os extratos a ciclos de congelamento (4 +/- 2°C) e descongelamento (37 +/- 2°C) por um período de 24 horas, em cada temperatura, durante 12 dias (6 ciclos)⁽¹⁶⁾. As amostras para o teste de estabilidade frente à radiação UV, por sua vez, foram expostas à radiação, em aparato específico, com irradiação UVA de 15 Watts (intensidade de radiação de aproximadamente 970 µW.cm²) com emissão máxima de 365 nm e UVB de 15 Watts (intensidade de radiação de aproximadamente 478 µW.cm²) com emissão máxima de 290 nm, simultaneamente, a uma distância de 15 cm a partir das amostras, verificando-as em períodos de 6, 12, 24, 48 e 72 horas de exposição. Decorrido o período dos testes, analisou-se as características organolépticas e físico-químicas das amostras, incluindo: cor, odor, aspecto, turbidez e pH, conforme análises descritas no Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA⁽¹⁷⁾.

RESULTADOS

Seleção do Solvente Extrator

Para a determinação do melhor solvente, associou-se a propriedade extrativa com a intensidade de cor apresentada no extrato final (Figura 1). Todos os extratos apresentaram aspecto límpido e sem a formação de precipitados e, avaliando o pH, notou-se que todos se mantiveram na faixa de pH de 5,0-6,0. Observando a escala, percebeu-se que o extrato em PG:água (1:1, v/v) (tubo 4) apresentou tonalidade mais intensa, seguido dos extratos em PG, glicerina:água (1:1, v/v), glicerina e água (tubos 2, 5, 3 e 1, respectivamente), que apresentaram tonalidades menos intensas.

Figura 1. Extrato de Uvarana obtido por percolação em diferentes solventes. (1) Água; (2) Propilenoglicol (PG); (3) Glicerina; (4) PG:Água (1:1, v/v); (5) Glicerina:Água (1:1, v/v).



Uma característica avaliada nos solventes é a constante dielétrica que está relacionada com a dissolução de grande variedade de substâncias ionizáveis, sendo essencial para a extração de compostos. A redução da constante dielétrica parece ter um efeito significativo na solubilização de compostos, o que explicaria uma melhor extração de princípios ativos, por exemplo, em soluções de água e etanol, uma vez que o etanol permite a extração de substâncias de polaridade intermediária. O PG e a glicerina, por apresentarem constantes dielétricas inferiores a da água (30,2 e 42,5, respectivamente)⁽¹⁸⁾, demonstraram maior intensidade de cor nos extratos, indicando, assim, uma maior extração, ao passo que a água, devido a sua constante dielétrica alta (78,5)⁽¹⁸⁾, demonstrou limitações na extração e a intensidade de cor foi mais fraca.

Outro fator que promoveu menor extração da glicerina em comparação ao PG foi sua viscosidade. A glicerina possui viscosidade de 1.500 mPa.s e o PG de 46 mPa.s a 25°C⁽¹⁹⁾. Quanto mais viscoso o solvente, mais lentamente se estabelece o equilíbrio difusional entre o meio extrator e o interior das células, dificultando o processo de extração^(12,20). A solução de PG: água (1:1, v/v), por sua vez, demonstrou melhor propriedade extrativa tanto pela redução da constante dielétrica como pela diminuição da viscosidade da mistura dos solventes. Logo, optou-se por proceder ao estudo com o extrato de PG: água (1:1, v/v).

Testes de Estabilidade do Extrato de Uvarana

Os testes de estabilidade foram realizados com o solvente que apresentou melhor propriedade extrativa (Tabela 1). O extrato em PG: água (1:1, v/v) apresentou pH aparente no valor de 5,0. Preparando uma escala de pH de 4,0 a 8,0, pode-se observar que houve alteração de cor no extrato no momento que foram adicionadas as soluções de HCl 0,1M e NaOH 0,1M, sendo que, em pH 4,0, a coloração ficou menos intensa e, com o aumento de pH, a cor se intensificou.

Tabela 1. Estabilidade do Extrato de Uvarana em PG:Água (1:1, v/v)

pH das amostras	Intensidade da Cor	Teste de Estabilidade	
		Temperatura	Radiação UV
4,0	ê	Formação de precipitado	Cor alterada pH estável
5,0	Referência	Sem alterações	Cor alterada pH estável
6,0	é	Sem alterações	Cor alterada pH estável
7,0	↑é	↓ pH para 6,0	Cor alterada ↓ pH para 6,0
8,0	↑↑é	↓ pH para 7,0 ↓ intensidadeda cor	Cor alterada ↓ pH para 7,0

Teste de Estabilidade Frente à Variação de Temperatura

Ao término dos ciclos de congelamento e descongelamento, foi possível observar que no extrato em pH 8,0 houve alteração na cor, apresentando tonalidade mais fraca semelhante ao extrato de pH 7,0. No extrato de pH 4,0 houve formação de precipitado, demonstrando, também, uma instabilidade frente à variação de temperatura. Realizando-se a medição de pH de cada tubo de ensaio após o teste de estabilidade, observou-se que nos tubos de pH 7,0 e 8,0 o valor de pH caiu para 6,0 e 7,0, respectivamente (Tabela 1).

Teste de Estabilidade Frente à Radiação UV

Outra série de tubos foi submetida à radiação simultânea de UVA e UVB e, ao fim do procedimento, verificou-se alteração de cor dos extratos em relação ao original. Realizando nova medição de pH dos extratos, observou-se que, assim como para os extratos sujeitos ao teste de estabilidade frente a temperatura, os tubos de pH 7,0 e 8,0 também tiveram redução do valor de pH, apresentando como pH final os valores 6,0 e 7,0, respectivamente (Tabela 1). Percebeu-se que, tanto no teste de estabilidade frente à variação de temperatura como à radiação UV, os extratos de pH 5,0 e 6,0 mantiveram seus valores de pH constantes. Assim, os resultados mostraram que o extrato de Uvarana, apesar de demonstrar uma queda no pH, nos testes de estabilidade frente à temperatura e UV, se manteve estável na faixa de pH utilizada para formas farmacêuticas tópicas.

Estudo de Formulação de Géis

Analisando o produto, percebeu-se que os géis de CMC sódica e Alginato de Sódio não conferiram consistência adequada para aplicação tópica. O gel de Goma Xantana, apesar de apresentar uma melhor consistência quando comparado aos géis anteriores, demonstrou instabilidade apresentando separação de fases ao invés de aspecto uniforme. Dentre os géis estudados, o que apresentou melhor aparência foi o de Carbopol, que formou um gel homogêneo e aparentemente estável.

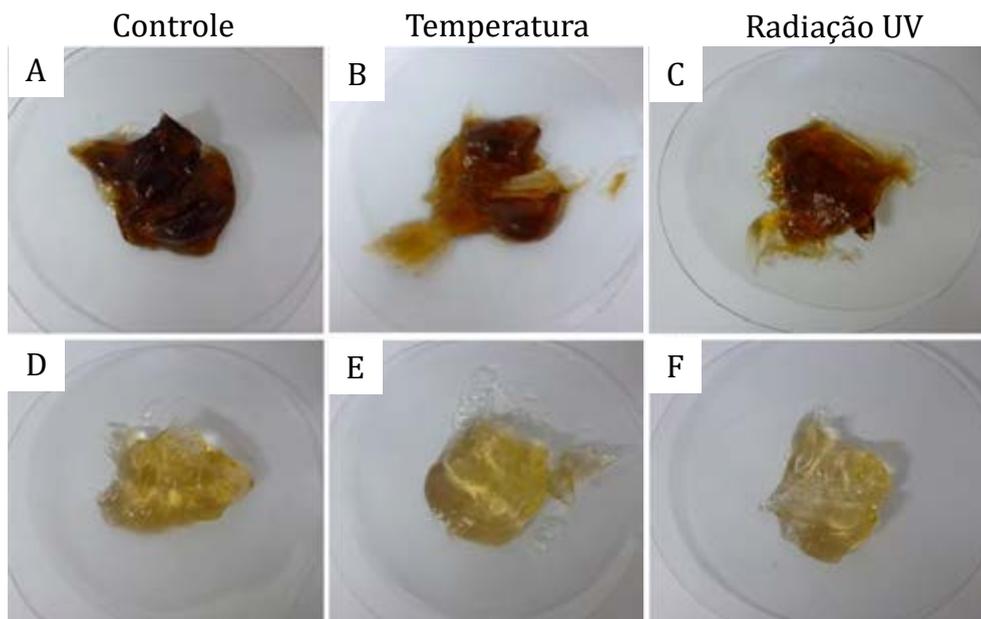
Para o desenvolvimento dos géis de Carbopol, foi necessário proceder à correção de pH do gel base para o valor de 6,0. Com a adição do extrato em diferentes concentrações, foi possível analisar que a formulação incorporou, homogeneamente, o extrato e a consistência de todos era semelhante. Logo, seguiu-se o estudo com o gel contendo a maior concentração de extrato (10%, m/v).

Como o gel de Carbopol conferiu bons resultados, optou-se por preparar um gel a 1% (m/v) de polímero em extrato em pH 6,0, que também gerou uma formulação homogênea. Para determinar a estabilidade dos géis, estes foram submetidos a testes de estabilidade frente à alteração de temperatura e exposição à radiação UV.

Teste de Estabilidade Frente à alteração de Temperatura

De forma semelhante ao teste de estabilidade com os extratos em diferentes valores de pH, os géis de Carbopol a 1% (m/v), adicionados diretamente em extrato, e o de Carbopol a 1% (m/v), em água, acrescido de 10% (m/v) de extrato, foram submetidos a 6 ciclos de congelamento e descongelamento, de 24 horas cada. Ao término do ensaio, observou-se que no gel de Carbopol a 1% (m/v) em extrato, houve leve alteração de cor, apresentando tonalidade mais fraca comparando com o original, ao passo que no gel de Carbopol a 1% em água, acrescido de 10% (m/v) de extrato, houve maior incorporação de ar (Figura 2). Ao fazer nova medição, notou-se que o valor de pH de ambos os géis manteve-se constante frente ao estresse térmico.

Figura 2. Estabilidade do gel de Carbopol contendo extrato de Uvarana frente à variação de temperatura e radiação UVA/UVB. A, B e C: Gel de Carbopol a 1% (m/v) em extrato de Uvarana 1:1 (v/v) PG:Água. D, E e F: Gel de Carbopol a 1% (m/v) em água + 10% (m/v) de Extrato de Uvarana em PG:Água 1:1 (v/v).



Teste de Estabilidade Frente à Radiação UV

Os géis de Carbopol a 1% (m/v) em extrato e, o de Carbopol a 1% (m/v) em água, acrescido de 10% (m/v) de extrato, foram submetidos à ação da radiação UVA e UVB por um período de cinco dias. Decorrido o período do ensaio, verificou-se que ambos apresentaram alteração de cor, assim como no teste de estabilidade frente à variação de temperatura (Figura 2). Apesar das mudanças, o pH manteve-se inalterado em ambas as amostras.

DISCUSSÃO

As formulações tópicas podem ser utilizadas para efeitos locais ou sistêmicos⁽¹¹⁾. Para o tratamento de patologias da pele, o fármaco deve ser capaz de penetrar a pele e ficar retido por um determinado tempo. Para que isto ocorra, deve-se levar em consideração as propriedades físico-químicas do fármaco, as características do veículo e a condição da pele⁽¹²⁾.

A “formulação tópica ideal” para o tratamento de feridas deve remover o excesso de exsudato, manter a umidade do local, proteger contra microrganismos, não agredir a pele, aliviar a dor, promover isolamento térmico e não induzir alergias⁽⁵⁾. Para o desenvolvimento de formulações dermatológicas, o formulador deve avaliar a estabilidade de componentes ativos e de adjuvantes, as propriedades reológicas da formulação, a perda de componentes voláteis, mudanças de fase, pH aparente, distribuição do tamanho de partículas da fase dispersa e a contaminação por partículas. Formulações muito consistentes ou que forneçam a sensação de engorduramento e adesividade podem dificultar a adesão do paciente ao tratamento⁽¹²⁾.

Para formulações destinadas às feridas, assim como para a pele íntegra, são necessários testes de estabilidade que avaliem possíveis alterações em sua composição, como os testes frente às alterações de temperatura e exposição à radiação UV. Pela presença de água junto aos carboidratos ou proteínas, as formulações tópicas são susceptíveis à contaminação microbiana, capaz de degradar a formulação e gerar produtos tóxicos. Logo, devem-se incluir conservantes, sendo estes compatíveis com os demais excipientes; estáveis ao aquecimento e prolongar a armazenagem e as condições de uso do produto; não ser irritantes; não ser tóxicos e; não sensibilizar a pele⁽¹²⁾. Um cuidado que deve ser considerado para uma preparação tópica é o valor de pH. O pH da pele se encontra na faixa de 5,5 e 6,5 e as formulações devem se manter nessa faixa, pois valores de pH baixos podem acarretar em irritação dérmica^(11,12).

Para conferir consistência às formulações tópicas, pode-se utilizar uma gama de agentes gelificantes, sendo os mais comuns, os polímeros derivados da celulose, os derivados dos ácidos acrílico e metacrílico e as gomas naturais^(11,12). O Carbopol é utilizado para géis hidroalcóolicos ou aquosos, e, é o mais eficiente dentre as demais resinas de Carbopol. Sua dispersão resulta em formulações de pH de aproximadamente 3,0, sendo necessária a neutralização para conferir viscosidade ao gel. É incompatível com resorcinol, fenol, polímeros catiônicos, ácidos fortes e altas concentrações de eletrólitos^(11,21). Os géis de Carbopol apresentaram a melhor incorporação do extrato nas diversas concentrações e produziu formulações translúcidas, homogêneas e de maior consistência comparados aos demais polímeros.

Para que uma formulação seja considerada medicamentosa, deve conter uma ou mais substâncias ativas e as plantas devem ser fornecedoras de insumos farmacêuticos⁽²⁰⁾. Diversos produtos vegetais como os taninos, saponinas, flavonoides, naftoquinonas, triterpenos, alcaloides e biomoléculas apresentam efeitos em um ou mais estágios da cicatrização^(13,15). Foi identificada a presença de terpenos, esteróis, saponinas, antocianinas, taninos e polifenóis em extratos de Uvarana^(14,22). Obviamente, o método e o tipo de solvente extrator influenciam a concentração e a classe dos compostos extraídos⁽²⁰⁾. Para tal, análises fitoquímicas são necessárias para garantir o doseamento desses compostos e viabilizar a produção de novos fitomedicamentos, além dos testes *in vivo* de segurança e eficácia.

As alterações de cor dos extratos observadas nos testes de estabilidade podem ser explicadas pela presença de antocianinas na Uvarana⁽²²⁾. Metabólitos dos flavonoides, as antocianinas são encontradas em diferentes formas dependendo do pH da solução: cátion flavinium, base anidra quinoidal, pseudo-base carbitol e chalcona. Em pH abaixo de 2,0 as antocianinas apresentam-se basicamente na forma catiônica; com o aumento do pH ocorre a desprotonação para formar a base quinoidal. Em soluções ácidas, as antocianinas apresentam coloração avermelhada, com o aumento do pH a intensidade da cor diminui. Em solução alcalina, a cor azul é obtida, porém é instável^(23,24).

As antocianinas são mais estáveis em pH levemente ácido⁽²³⁾, corroborando os dados encontrados para os extratos em pH 6,0. A degradação pode ocorrer por vários mecanismos, iniciando com a perda da cor, seguida do surgimento de coloração amarelada e formação de produtos insolúveis⁽²⁴⁾, conforme visto para os extratos em pH 4,0 submetidos ao estresse térmico. Com o aumento da temperatura, a degradação também tende a aumentar, e esta é ainda mais acentuada quando se aumenta o pH do meio⁽²³⁾, dado observado nos resultados obtidos para extratos em pH 7,0 e 8,0. As antocianinas também são susceptíveis à foto-degradação, resultando em perda de coloração⁽²⁴⁾. A intensidade da coloração também pode ser afetada pela complexação intermolecular entre antocianinas, ou com outros compostos, como ácidos orgânicos, levando a um deslocamento no comprimento máximo de absorção^(23,24). Este fenômeno poderia explicar a diminuição da coloração do gel contendo extrato submetido ao estresse térmico devido à interação com o Carbopol, polímero do ácido acrílico.

Apesar de serem utilizadas frequentemente na medicina popular, poucas plantas foram estudadas e tiveram sua atividade biológica comprovada no tratamento de feridas. Dentre elas, pode-se citar a *Aloe vera*, que apresenta ação cicatrizante, antibacteriana, antifúngica e antivirótica; a *Arnica montana*, utilizada como anti-inflamatório; a *Matricaria recutita*, com atividade antibacteriana, anti-inflamatória e estimulante do metabolismo da pele; e a *Hamamelis virginiana*, de ação adstringente, anti-inflamatória e hemostática^(20,25,26). Em estudo da atividade biológica da Uvarana, em diferentes solventes extratores, incluindo água e etanol, foi comprovado que o extrato da raiz apresenta atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, pela presença de compostos polifenólicos⁽¹⁴⁾; antiedematosa em feridas⁽²⁷⁾; e anti-inflamatória, provavelmente pela presença de saponinas esteroidais^(22,28).

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo, observou-se a possibilidade de incorporar o extrato de uvarana em uma formulação tópica em gel, uma vez que esta se demonstrou estável. A formulação demonstrou consistência e pH adequados para a aplicação na pele não íntegra, e não teve adição de excipientes irritantes, visando uma melhor adesão do paciente ao tratamento. As próximas etapas deste estudo devem abranger o aprimoramento da formulação por meio do desenvolvimento de um sistema conservante e realização de *challenge test*, e a aplicação em feridas com testes realizados em seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. Alam G, Singh MP, Singh A. Wound healing potential of some medicinal plants. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;9(1):136-145.
2. Nagori BP, Solanki R. Role of Medical Plants in Wound Healing. *Res J Med Plant*. 2011;5(4):392-405.
3. Sinno H, Prakash S. Complements and the Wound Healing Cascade: An Updated Review. *Plast Surg Int*. 2013;2013:146764.
4. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Rep Reg*. 2009;17(2):153-162.

5. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan Da, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practica approach to the care of non healing wounds andwound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):185-206.
6. Rahal SC, Rocha NS, Blessa ÉP, Iwabe S, Crocci AJ. Pomada orgânica natural ou solução salina isotônica no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. *Ciênc Rural*. 2001;31(6):1007-1011.
7. Vitorino Filho RNL, Batista MCS, Verçosa BLA, Silva SMMS, Machado, ASF, Bonfim JM, Brandão AAC, Sousa JBB. Avaliação do uso de pomada à base de sementes de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) na terapêutica de feridas. *Ver Ciênc Farm Básica Apl*. 2007;28(3):279-286.
8. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S. An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol. *Am J Transl Res*. 2012;4(1):52-59.
9. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental path ways for regeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(12):2059-2081.
10. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic Scarsand Keloids – A Review of Their Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Management. *Dermatol Surg*, 2009;35(2):171-181.
11. Ansel HC, Allen Jr LV, Popovich NG. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2007.
12. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.
13. Martins MD, Marques MM, Bussadori SK, Martins MAT, Pavesi VCS, Ferrari RAM, Fernandes KPS. Comparative Analysis between *Chamomilla recutita* and Corticosteroids on Wound Healing. An *In Vitro* and *In Vivo* Study. *Phytother Res*. 2009;23(2): 274-278.
14. Beltrame FL, Kanunfre CC, Rainho B, Kiatkoski E, Mioduski F, Kravicz MH, Esmerino LA. Evaluation of biochemical and microbiological effects of *Cordyline dracaenoides* Kunth (Uvarana) barks. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011;5(20):2255-2264.
15. Mazza MCM, Rodigheri HR, Nakashima T, Ziller SR, Mazza CAS, Conto AJ, Soares AO, Baggio AJ. Potencial de aproveitamento medicinal de espécies do sub-bosque dos bractantigas da região de Curitiba, PR. Colombo: Embrapa Florestas [Internet]. 27 p, 2000 [cited 2015 nov 30]. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/289947/1/doc43.pdf>
16. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Volume 1. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2004.
17. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaio Físicos e Químicos. 2ª ed. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2008.
18. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipientes. 6th edition. London: Pharmaceutical Press. 2009.
19. LIDE DR, editor. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 89a. ed. Boca Raton: CRC Press; 2007. 2736p.
20. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC. 2004.
21. Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral – Volume 1. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks. 2008.

22. Calixto JB, De Lima TCM, Morato GS, Nicolau M, Takahashi RN, Valle RMR, Schmidt CC, Yunes RA. Chemical and pharmacological analysis of the crude aqueous/alcoholic extract from *Cordyline dracaenoides*. *Phytotherapy Res.* 1990;4(5):167-171.
23. Lopes TJ, Xavier MF, Quadri MGN, Quadri MB. Antocianinas: uma breve revisão das características estruturais e da estabilidade. *R. Bras. Agrociência.* 2007;13(3):291-297.
24. Castaneda-Ovando, A. Pacheco-Hernandez ML, Paez-Hernandez ME, Rodriguez JA, Galan-Vidal CA. Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem.* 2009;113:859-871.
25. Hasse JA. Atividade antiinflamatória tópica do extrato bruto da *Piper mollicomum* em modelos de inflamação cutânea em camundongos [dissertação]. [Blumenau]: Universidade Regional de Blumenau; 2005.
26. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *ver Bras Farmacogn.* 2008;18(4):618-626.
27. Rolão MPP, Eltchechem CL, Ribeiro LG, Kerppers II. Estudo do efeito antiedematoso do extrato aquoso da *Cordyline dracaenoides* Kunth. *Rev. Bras. Iniciação Cient.* 2015; 2(1):1-14.
28. Kerppers, II. Efeitos dos Leds 627nm e 945nm associados ao extrato de Uvarana (*Cordyline dracaenoides* Kunth) na recuperação de feridas cutâneas em ratos [thesis]. São José dos Campos: Instituto de Engenharia Biomédica/Universidade Camilo Castelo Branco; 2014. 69p.