

Aplicación clínica de la *Chamomilla recutita* en flebitis: estudio de la curva dosis-respuesta¹

Paula Elaine Diniz dos Reis²

Emilia Campos de Carvalho³

Paula Carolina Pires Bueno⁴

Jairo Kenupp Bastos⁵

En este estudio, se buscó realizar el control de calidad de la muestra de *Chamomilla recutita*, así como estimar la dosis ideal, para efecto antiinflamatorio, de la infusión de sus inflorescencias, en pacientes con flebitis proveniente de introducción intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica y evaluar la toxicidad de esta infusión en los seres humanos. Se trata de estudio experimental, del tipo curva dosis-respuesta, en el cual fue analizada y comparada la eficacia terapéutica, en cuanto al potencial antiinflamatorio, de diferentes dosis de la infusión de la *Chamomilla recutita* en 25 pacientes. El tiempo de regresión de la flebitis fue menor para los grupos con concentración 2,5% (promedio = 29,2h, desviación estándar = 8,98) y 5% (promedio = 38,8h, desviación estándar = 17,47) y prácticamente no se observó toxicidad local. Esta investigación contribuye para la innovación de la práctica clínica en enfermería, una vez que sugiere una alternativa para el tratamiento de la flebitis por medio de la utilización clínica de fitoterapéuticos. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599)

Descriptores: Matricaria; Flebitis; Relación Dosis-Respuesta A Droga.

¹ Artículo parte de tesis de Doctorado "Uso tópico terapéutico da *Chamomilla recutita* em flebitis decorrentes de terapia intravenosa periférica", presentada en la Programa de Postgrado en Enfermería, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, SP, Brasil.

² Enfermera, Doctor en Enfermería, Profesor Adjunto, Universidade de Brasília, DF, Brasil. E-mail: pdinizreis@yahoo.com.

³ Enfermera, Doctor en Enfermería, Profesor Titular, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, SP, Brasil. E-mail: ecdcava@eerp.usp.br.

⁴ Farmacéutica, Maestro en Ciência Farmacéutica. E-mail: paulabueno@yahoo.com.br.

⁵ Farmacéutico, Doctor en Química Orgánica de Productos Naturales, Profesor Titular, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP, Brasil. E-mail: jkbastos@fcrfp.usp.br.

Aplicação clínica da *Chamomilla recutita* em flebites: estudo de curva dose-resposta

Neste estudo, buscou-se realizar o controle de qualidade da amostra de *Chamomilla recutita*, bem como estimar a dose ideal, para efeito anti-inflamatório, do infuso dos seus capítulos florais, em pacientes com flebite, decorrente de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica, e avaliar a toxicidade desse infuso em seres humanos. Trata-se de estudo experimental, do tipo curva dose-resposta, no qual foi analisada e comparada a eficácia terapêutica, quanto ao potencial anti-inflamatório, de diferentes doses do infuso da *Chamomilla recutita*, em 25 pacientes. O tempo de regressão da flebite foi menor para os grupos com concentração 2,5% (média=29,2h, desvio padrão=8,98) e 5% (média=38,8h, desvio padrão=17,47) e praticamente não se observou toxicidade local. Esta pesquisa contribui para a inovação da prática clínica em enfermagem, uma vez que sugere alternativa para o tratamento de flebites, por meio da utilização clínica de fitoterápicos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599).

Descritores: Matricaria; Flebite; Relação Dose-Resposta a Droga.

Clinical Application of *Chamomilla recutita* in Phlebitis: Dose Response Curve Study

This experimental and dose-response curve study aimed to carry out the quality control of the *Chamomilla recutita* sample, as well as to estimate the ideal dose, for anti-inflammatory effect, of the extract of its capitula, in patients with phlebitis due to peripheral intravenous infusion of antineoplastic chemotherapy and to evaluate the toxicity of this extract in human beings. The therapeutic efficacy, concerning the anti-inflammatory potential, of different doses of *Chamomilla recutita* extract were analyzed and compared in 25 patients. The time of regression of phlebitis was shorter for groups with 2.5% concentration (mean=29.2h, standard deviation = 8.98) and 5% concentration (mean=38.8h, standard deviation=17.47). Local toxicity was almost not observed. This research contributes to the innovation of the nursing clinical practice, since it suggests an alternative for the treatment of phlebitis through the clinical use of phytotherapeutic drugs (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00989599).

Descriptors: Matricaria; Phlebitis; Dose-Response Relationship, Drug.

Introducción

La flebitis puede ser considerada como factor limitante temporario o permanente para la continuidad del tratamiento en pacientes con cáncer, una vez que, después de su ocurrencia, el catéter venoso periférico debe ser inmediatamente removido⁽¹⁾. Dependiendo de la extensión del proceso inflamatorio establecido en el local de la punción en la vena, el endotelio vascular sufre lesiones irreversibles, como la fleboesclerosis, quedando aquel seguimiento venoso imposibilitado de ser usado para nuevas punciones para infusión endovenosa o hasta mismo para una simple recolección de sangre⁽²⁾. De esa forma, la prevención de la flebitis, el control de su evolución después de su ocurrencia y la reversión de las señales inflamatorias que la caracterizan son necesarios, principalmente en pacientes que poseen la red venosa ya

muy sensibilizada por la quimioterapia antineoplásica.

Convencionalmente, como intervención de enfermería para el tratamiento de flebitis, es indicada la aplicación tópica de compresas tibias con el objetivo de reducir el proceso inflamatorio local. Sin embargo, dependiendo de la intensidad de la flebitis, solamente la aplicación de compresas no es suficiente para la mejoría del proceso inflamatorio, surgiendo la necesidad de prescripción médica de antiinflamatorios sistémicos, lo que constituye en factor adicional para el comprometimiento de inmunidad del paciente portador de cáncer. Es, por lo tanto, fundamental que la enfermería brasileña comience a investigar, dentro de su área de competencia profesional, formas alternativas

y más eficaces para el tratamiento de la flebitis, como, por ejemplo, en el campo de la fitoterapéutica, práctica que el Consejo Federal de Enfermería establece y reconoce, por intermedio de la Resolución COFEN 197/1997⁽³⁾, como especialidad y/o calificación del profesional de enfermería.

De acuerdo con la "Guía para la realización de estudios de toxicidad preclínica de fitoterapéuticos"⁽⁴⁾, todo y cualquier medicamento fitoterapéutico o droga vegetal en estudio debe, obligatoriamente, ser sometido a prueba toxicológica. Los estudios de toxicidad deben ser conducidos con muestras estandarizadas del medicamento fitoterapéutico o de la droga vegetal a partir de la cual es producida. También según el referido instrumento normativo, la toxicidad debe ser evaluada después de la exposición al usuario de dosis única o fraccionada, que debe ser administrada en el paciente en el período de 24 horas.

La Lista de Registro Simplificado de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria⁽⁵⁾ ya contiene la *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (Asteraceae), lo que la libera de la comprobación de eficacia y seguridad. Sin embargo, la infusión todavía no es considerada forma farmacéutica en Brasil, al contrario de lo que ocurre en otros países, como Alemania, que considera la infusión de *C. recutita* una forma farmacéutica. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo estimar la dosis ideal, para efecto antiinflamatorio, de la infusión de las flores de la *C. recutita*, en pacientes con flebitis proveniente de aplicación intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica y evaluar la toxicidad de esta infusión en seres humanos. Además de eso, la especie vegetal empleada fue especialmente cultivada, estandarizada y caracterizada para fines de certificación para uso medicinal con el objetivo de permitir la posterior validación de su eficacia terapéutica y seguridad, lo que se presenta como objetivo secundario de este trabajo.

Método

Cultivo, estandarización y caracterización de *C. recutita*

Las semillas de la *C. recutita* utilizadas para el plantío fueron las "cultivar Mandirituba", las cuales fueron donadas por la Empresa de Asistencia Técnica y Extensión Rural de Paraná (EMATER-PR). Se procedió al cultivo de forma orgánica, en cama de aviario, en vivero, en a Huerta de Plantas Medicinales de la Universidad Federal de Mato Grosso del Sur (HPM-UFMS). La siembra ocurrió en mayo de 2005. Durante el ciclo de cultivo, el control de plantas dañinas, efectuado con el auxilio de azadón y las irrigaciones, por el sistema de aspersion, fueron hechas

siempre que necesarias. No se utilizó ningún agrotóxico directamente en la cultura para control de plagas o enfermedades. La cosecha fue realizada en septiembre de 2005, manualmente, por los técnicos del HPM-UFMS. El secado de las flores recogidas se hizo en estufa de circulación de aire forzado con temperatura variando entre $36^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, hasta masa constante, resultando en un total de 56,57 millones ha^{-1} , el equivalente a 8kg de flores de *C. recutita*. Después del secado, las flores de la *C. recutita* fueron almacenadas en recipientes de vidrio con tapa, mantenidos bajo refrigeración.

La evaluación física química de las inflorescencias de *C. recutita* fue hecha de acuerdo con las metodologías descritas en la Farmacopea Brasileña⁽⁶⁾ y USP 28⁽⁷⁾. Una muestra de cerca de 500 g, fue finamente triturada y sometida a la caracterización física química contemplando pruebas de identificación, pureza, integridad y dosificación de marcadores. Esta dosificación consistió en la cuantificación de flavonoides totales en las flores y α -bisabolol en la esencia del aceite.

Las flores secas de *C. recutita*, después de ser sometidos al proceso de cultivo, cosecha, secado y almacenamiento descritos, fueron destinados al análisis de laboratorio, en cuyas etapas se verificó la excelente calidad de la materia prima, conforme se evidencia en la caracterización física química de la muestra (Tabla 1).

La determinación de flavonoides totales en las flores de camomila fue realizada por espectrofotometría a 425

Tabla 1 - Caracterización físico química de las inflorescencias de *C. recutita*

Prueba	Resultado	Referencias
Aspecto	Inflorescencias deshidratadas, levemente rasuradas. Presencia de poco polvo.	USP 28 ⁽⁷⁾
Caracteres organolépticos	Olor aromático, agradable, dulce. Sabor amargo.	USP 28 ⁽⁷⁾
Contenido de humedad	13,0% m/m	Farm. Bras. ⁽⁶⁾
Cenizas Totales	7,4% m/m	Farm. Bras. ⁽⁶⁾
Cenizas insolubles en HCl	1,1% m/m	Farm. Bras. ⁽⁶⁾
Material extraño	4,8% m/m	Farm. Bras. ⁽⁶⁾
Contenido de flavonoides totales	2,5% m/m	Dowd ⁽⁸⁾ ; Jay ⁽⁹⁾
Contenido de aceite esencial	0,4% v/m, aceite de coloración azulada	Farm. Bras. ⁽⁶⁾
Material extraíble por Etanol 70%	16,9% m/m	Farm. Bras. ⁽⁶⁾

nm, de acuerdo con metodología adaptada entre las descritas en la literatura⁽⁸⁻⁹⁾. Se calculó la concentración de flavonoides totales (expresados en quercetina) por 100,0 g de la muestra. También, el mismo procedimiento

fue aplicado en la determinación de flavonoides totales contenidos en las cuatro dosificaciones de infusión (Tabla 1), con el objetivo de mejor caracterizarlos y permitir la comparación de datos de estudios posteriores.

Ya la determinación del contenido de α -bisabolol fue realizada por cromatografía de fase gaseosa con detector de ionización en llama (CG-DIC). Para esto, se realizó previamente la extracción del aceite esencial de *C. recutita*, utilizando el proceso de hidrodestilación en aparato de Clevenger. El análisis fue realizada en triplicado, utilizándose una curva analítica de α -bisabolol con los puntos entre 200 y 1000 $\mu\text{g/mL}$, utilizando piperonal como estándar interno.

Finalmente, fue realizada la identificación de los principales constituyentes presentes en el aceite esencial empleándose la cromatografía gaseosa con detector de masas (CG-EM).

Por medio de la ecuación de la recta obtenida de la curva analítica con estandarización interna ($R = 0,9993$), fue posible cuantificar el contenido de α -bisabolol en el aceite esencial, el cual fue de 10,9% m/m. Ya por la análisis de CG-EM del aceite esencial, fue posible identificar, con claridad, cinco picos mayoritarios de los principales principios activos de la planta, que merecen ser destacados: óxido de α -bisabolol B (19,6%); óxido de α -bisabolona (5,2%); α -bisabolol (9,0%); el camazuleno (1,3%); óxido de α -bisabolol A (40,7%), además de espatulenol, β -elemeno, óxido de limoneno, β -farneseno y *d*-nerolidol.

Fase Clínica

Se trata de estudio experimental, del tipo curva dosis-respuesta, en el cual fue analizada y comparada la eficacia terapéutica, en cuanto al potencial antiinflamatorio, de diferentes dosis de la infusión de *C. recutita* en pacientes con cáncer que presentaban flebitis provenientes de introducción intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica. Estudios de la curva dosis-respuesta consisten en la demostración de la relación de la dosis (concentración) de una droga administrada y la respuesta del tejido o efecto producido, permitiendo el conocimiento de la dosis adecuada a partir de los efectos deseados e indeseados obtenidos durante la aplicación clínica⁽¹⁰⁾.

La investigación fue realizada en una institución hospitalaria de la red pública del Distrito Federal, de

referencia terciaria en atención oncológica, que dispone de 18 camas de hematología y oncología clínica. La muestra fue compuesta por 25 pacientes que aceptaron formalmente en participar del estudio, por medio de firma del Término de Consentimiento Libre y Esclarecido (TCLE), todos con diagnóstico de flebitis grado 2 según el estado propuesto por la Infusion Nursing Society⁽¹¹⁾, edad entre 20 a 30 años, siendo 13 del sexo femenino y 12 del sexo masculino, con leucograma presentando niveles adecuados de normalidad en relación al conteo de neutrófilos (2000 - 7500/ μl) y monocitos (100 - 800/ μl)⁽¹²⁾, con diagnóstico médico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), sometidos al protocolo quimioterapéutico IDA + ARA-C (idarrubicina y citarabina), en primero, segundo o tercer ciclos, por intermedio de aplicación intravenosa periférica.

Los criterios de exclusión fueron: respuesta afirmativa del paciente cuando indagado si ya habían presentado alguna reacción adversa a la camomila o a cualquier planta de la familia Asteraceae o Compositae, prescripción médica de antiinflamatorio sistémica o tópica, en el local en que estaba situada la flebitis, y recusar a continuar participando del estudio.

El criterio para distribución del sujeto en los grupos fue realizado por la investigadora responsable, de la siguiente forma: el primer paciente seleccionado era automáticamente colocado en el grupo experimental A, el segundo, en el grupo B, el tercero, en el grupo C, el cuarto, en el grupo D, y el quinto, en el grupo control, habiéndose repetido este proceso hasta completar 25 pacientes.

Los datos fueron recolectados en el período de septiembre a diciembre de 2005. Los pacientes que obedecieron a los criterios de selección fueron distribuidos en cinco grupos, siendo un grupo control. Para la intervención se utilizó compresa con algodón, en el tamaño de 20 cm^2 , la cual era humedecida con la infusión de *C. recutita* cuando la aplicación era realizada en los grupos experimentales (Tabla 1) o con agua tibia, en el grupo control. En todos los grupos, la temperatura fue fijada en 38 °C.

Las figuras que presentan la curva dosis-respuesta son semilogarítmicos⁽¹⁰⁾, siendo expresado en el eje de la dosis el valor de la concentración de la droga en progresión exponencial. Por lo tanto, en este estudio se tomó el cuidado de establecer las siguientes concentraciones de dosis especificadas en la Tabla 2.

Después de la remoción del dispositivo venoso periférico, la compresa humedecida era aplicada sobre

Tabla 2- Distribución de los grupos en los cuales los pacientes fueron distribuidos según dosificación de la infusión

Grupo	Porción (g) de flores deshidratados de <i>C. recutita</i> en 400 mL de agua	Dosis (%)	Contenido de flavonoides Totales (mg/mL)
A	5	1,25%	0,02
B	10	2,5%	0,04
C	20	5,0%	0,08
D	40	10,0%	0,19

la flebitis evidenciada en el miembro superior del sujeto, tres veces por día (mañana, tarde y noche), de acuerdo con la dosificación establecida en el grupo para el cual el paciente fue distribuido, experimental A, B, C, D o control. Así que aplicada la compresa, el miembro era envuelto por papel película de PVC transparente, para que se mantuviese el calor local. El tiempo de aplicación de la compresa fue fijado en 20 minutos para todos los grupos, siendo cambiada a cada 5 minutos. La intervención fue aplicada solamente por la investigadora responsable, en todos los pacientes de los grupos. Después del diagnóstico de la flebitis, fue registrado el horario de aplicación de la primera compresa. Hubo evaluación diaria del local tratado, en tres momentos distintos, a las 8, 13 y 19 horas, con el objetivo de uniformizar la lectura. La intervención fue realizada hasta obtener el completo desaparecimiento del eritema, considerado el resultado principal.

El eritema fue escogido como parámetro para la evaluación de la regresión del proceso inflamatorio, por tratarse de una señal clásica de cualquier inflamación y por ser un dato objetivo, presente en la flebitis de grado 2 (dolor local, eritema y/o edema), de acuerdo con la extensión propuesta por la Infusion Nursing Society⁽¹¹⁾. De esa forma, el tiempo de regresión del eritema se configuró como un parámetro seguro para el acompañamiento de la inflamación, con la ventaja de que los criterios clínicos que determinan el grado de la flebitis son muy bien conocidos e identificados por los profesionales de enfermería, lo que confirió una seguridad adicional para la precisión de las evaluaciones. Para medir el eritema fue utilizado papel transparente cuadriculado en centímetros, a partir del cual era calculada el área del eritema con gran precisión, lo que permitía identificación de cualquier alteración en la variable dependiente.

Así como el procedimiento de distribución de los sujetos en los respectivos grupos, la intervención y la evaluación fueron realizadas por el mismo investigador.

La toxicidad fue investigada por medio de evaluación visual del local de la aplicación, en busca de alguna señal que indicase cualquier reacción a la infusión, así como investigación de síntomas. Para la evaluación toxicológica, fue también aplicada compresa con la dosis que presentó mejor efecto dosis-respuesta en otros cuatro sujetos que tenían las mismas características de los seleccionados, pero que no estaban con flebitis, obedeciendo, de ese modo, a la Resolución RE Número 90, de 16 de marzo de 2004, de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), – que trata de la evaluación de toxicidades de intervención terapéutica fitoterápica – y que sugiere que la investigación de toxicidad sea realizada, adicionalmente,

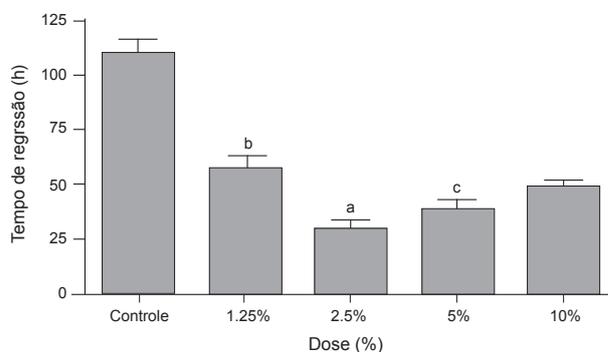
en individuos sanos⁽³⁾.

El análisis estadístico de los resultados fue desarrollado empleando el análisis de variancia One-way ANOVA, seguido de prueba de comparación múltiple – prueba de Bonferroni⁽¹³⁻¹⁴⁾, utilizando el programa Graph Pad Prism*, versión demostración, 5.0 para Windows. El nivel de significancia considerado en todas las pruebas fue de 5%. El presente trabajo, en cuanto proyecto de investigación, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, parecer número 062/2004.

Resultados

Cuando fue realizada la comparación entre los grupos, se observó diferencia estadísticamente significativa, en los grupos que recibieron la infusión en las concentraciones de 2,5% y 5% (o sea, correspondiente al contenido de flavonoides totales de 0,04 y 0,08 mg/mL, respectivamente) en cuanto al tiempo de regresión de la flebitis, en relación a los demás grupos (concentración de 1,25% y 10%) y al grupo control (Figura 1).

El tiempo de regresión del eritema en la muestra estudiada varió entre 19 y 120 horas para diferentes



Significado: a = $p < 0,001$ en relación al control; $p < 0,01$ en relación a 1,25%; $p < 0,05$ en relación a 10%; $p > 0,05$ en relación a 5%, b = $p < 0,001$ en relación al control; $p > 0,05$ en relación a 10%, c = $p < 0,001$ en relación al control; $p > 0,05$ en relación a 10%. Análisis estadístico utilizando ANOVA seguido de prueba de comparación múltiple Bonferroni.

Figura 1 - Efecto de las diferentes concentraciones de la infusión de *C. recutita* en la reducción de flebitis en pacientes sometidos a quimioterapia intravenosa periférica

concentraciones de dosis empleadas. El grupo en el cual fue aplicada la compresa con concentración de 2,5% presentó los menores tiempos de regresión: 19 y 24 horas (Tabla 3). La curva dosis-respuesta (Figura 2) evidencia que el tiempo promedio de regresión de la flebitis fue menor para el grupo con concentración 2,5%

* Disponible en: <http://www.graphpad.com/demos>.

(promedio = 29,2h, desviación estándar = 8,98), seguido del grupo con concentración de 5% (promedio = 38,8h, desviación estándar = 17,47), y mayor para los grupos con concentración de 1,25% (promedio = 57,8h, desviación estándar = 11,10) y 10% (promedio = 49,4h, desviación estándar = 4,67). El grupo control presentó tiempo promedio de 110,4h y desviación estándar de 13,15.

En cuanto a la ocurrencia de toxicidad, hubo relato de prurito de intensidad moderada a severa en todo el

Tabla 3 – Tiempo de regresión en horas de la flebitis según los grupos de dosis de la infusión de flores de la *C. recutita* utilizada

Dosis (%)	Tiempo de Regresión (horas)				
0	96	96	120	120	120
1,25	48	48	54	67	72
2,5	19	24	30	30	43
5	30	30	43	43	48
10	43	48	48	48	54

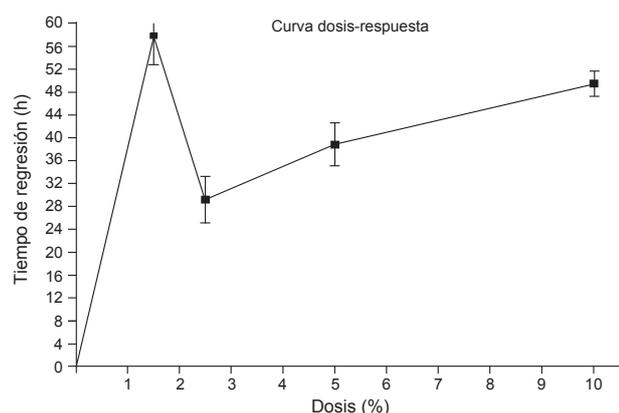


Figura 2 - Curva dosis-respuesta según el promedio de los tiempos de regresión, en horas, y las concentraciones de 1,25%, 2,5%, 5% y 10%, respectivamente, de la infusión de flores de la *C. recutita*, obtenida por medio de ANOVA con postprueba de Bonferroni

antebrazo izquierdo de uno de los pacientes distribuidos en el grupo experimental C, cuya compresa fue aplicada en la parte anterior del antebrazo. Por la expansión del prurito, este podría haber sido ocasionado por la película de PVC transparente empleada en toda el área del antebrazo. El sujeto fue encaminado al equipo médico, medicado con antihistamíco, presentó regresión total del prurito en dos horas y la continuidad de la terapia del local se hizo por compresa con agua tibia a 38°C, hasta la regresión completa del eritema.

En relación a la evaluación de toxicidad realizada en los sujetos que no presentaban flebitis (n=4), no hubo

manifestación de reacción de hipersensibilidad, ni relato de ardor, prurito o cualquier otro síntoma relacionado a la posible hipersensibilidad a la droga.

Discusión

Es fundamental que se determine el contenido de flavonoides totales cuando se evalúa la calidad de una planta, especialmente en estudios utilizando flavonoides para fines terapéuticos⁽¹⁵⁾. Pruebas con cerca de 100 muestras oriundas de 12 variedades de camomila, cultivadas en idénticas condiciones, presentaron contenido de flavonoides variando de 1,0 a 2,6%, siendo que, otras veinte muestras de orígenes diferentes, mostraron valores entre 0,3 a 3,0% de flavonoides totales⁽¹⁵⁾. La muestra utilizada en este estudio presentó 2,5% m/m de flavonoides totales, corroborando con resultados previamente encontrados. En cuanto al contenido de α -bisabolol en el aceite esencial, el valor identificado en la muestra (10,9% m/m) superó el preconizado en la literatura, de acuerdo con la temperatura utilizada, que es de 7%⁽¹⁵⁾. El análisis cualitativo de los principios activos de la planta confirmó los datos disponibles en la literatura acerca de la composición química de *C. recutita* en que son descritos terpenos (α -bisabolol, óxido de bisabolol A y B, camazuleno y sesquiterpenos), flavonoides (apigenina-7-glucosídeo, luteolina, quercetina), cumarinas (umbeliferona) y esteroides⁽¹⁶⁾. Cabe recordar que, estos constituyentes, terpenos, esteroides y sesquiterpenos ejercen actividad anti-inflamatoria, generalmente inhibiendo la vía clásica del sistema de complemento, interfiriendo, a su vez, en el metabolismo del ácido araquidónico⁽¹⁷⁾.

En relación a la fase clínica del estudio, se verifica, en lo que se refiere a los sujetos que participaron de este estudio, que los grupos fueron comparables, una vez que los principales factores de confusión, tales como edad, sexo, leucograma y patología de base eran semejantes. De los 25 pacientes estudiados, se identificó que los pertenecientes al grupo A (dosis 1,25%) obtuvieron mayor tiempo de regresión del proceso inflamatorio (variación: 48 – 72h), en cuanto aquellos distribuidos en los grupos B y C obtuvieron menor tiempo de regresión (variación: 19 – 48h). El grupo D presentó mayor tiempo de regresión que los grupos B y C, porque a pesar de su dosificación ser mayor – 40 g de inflorescencias de *C. recutita* – la cantidad de solvente no permitía el humedecimiento completo de la compresa. Sin embargo, no hubo necesidad de ajustar la cantidad de solvente, por cuanto las dosis inferiores ya habían demostrado excelente efecto en cuanto al tiempo de regresión del proceso inflamatorio.

Otros estudios clínicos confirmaron el efecto

antiinflamatorio de la *C. recutita* en radiodermatitis, por medio de la utilización de extracto de camomila en la forma farmacéutica de pomada (Kamilosan®)⁽¹⁸⁾, en mucositis, por medio de solución oral (Kamilosan® Solución Oral)⁽¹⁹⁾, en dermatitis de contacto y eczema, por medio de extracto etanólico⁽²⁰⁻²¹⁾, habiendo inclusive resultados de eficacia superior cuando comparado a antiinflamatorios de esteroides y de otros componentes⁽²¹⁾. Algunos investigadores⁽²²⁾ evaluaron la eficacia de la infusión de plantas medicinales (camomila, salvia y caléndula), para aplicación tópica, en el tratamiento del Síndrome de Manos y Pies proveniente de la introducción intravenosa de capecitabina, quimioterápico antineoplásico, en pacientes portadores de cáncer de mama. La muestra fue compuesta por 11 pacientes que sumergieron en la infusión, diariamente, manos y pies. En todos los casos hubo regresión significativa del proceso inflamatorio.

En cuanto a la dosis, la literatura preconiza, para uso externo, en compresas, una concentración de 3 a 10%⁽²³⁻²⁴⁾. Sin embargo, se observó que con la concentración de 2,5% el resultado fue tan satisfactorio como con la concentración de 5%, obteniéndose, inclusive, en dos de los pacientes elegidos, el menor tiempo de regresión del proceso inflamatorio, 19 y 24 horas. Las dos concentraciones presentaron resultados estadísticamente significativos cuando comparadas entre sí ($p < 0,05$) y con el grupo control ($p < 0,001$). Sin embargo, cuando comparadas con las demás concentraciones de 1,25% y 10%, la dosis de 2,5% presentó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en cuanto que la dosis de 5% no presentó diferencia estadísticamente significativa con las demás dosis.

Debido a esto, se optó por elegir, como dosis estándar para este estudio, la infusión de las inflorescencias de *C. recutita* en la concentración de 2,5% (10 g/400 mL), a pesar de que la literatura preconiza que para compresas sean utilizadas concentraciones entre 3 a 10%. Se sugiere que esa pequeña diferencia, de -0,5%, entre el resultado obtenido en la curva dosis-respuesta y la concentración preconizada por la literatura (mínima de 3%) puede ser atribuida a la excelente calidad de la muestra utilizada, de procedencia brasileña. Además de eso, vale resaltar que la propia literatura presenta diversas variaciones en términos de definiciones de cantidades, inclusive en relación a unidades de medidas. La Farmacopea Americana, por ejemplo, indica para uso externo la utilización de dos cucharas de postre, lo que equivale aproximadamente a 6g de inflorescencias secas de *C. recutita* en 250 mL de agua⁽²⁵⁾, o sea, 2,4% que es básicamente la misma dosis estándar que fue encontrada en esta fase de la investigación. Se destaca, igualmente,

que las concentraciones de 3 a 10% son indicadas para manipulación de pomadas y gel.

Es también importante destacar que al utilizar una menor cantidad de gramos de las inflorescencias, con mejores resultados en términos de tiempo para la regresión de la flebitis, consecuentemente es generada una relación costo-beneficio mejor y, por lo tanto, con más ventaja para el consumidor, por la evidente economía del recurso principal.

Se resalta, también, que hubo relato de prurito en uno de los pacientes distribuidos en el grupo experimental C, cuya concentración de la infusión era de 5%. La reacción de hipersensibilidad relatada – prurito – ocurrió en todo el antebrazo izquierdo del sujeto participante de la investigación, que la clasificó como de moderada a intensa cuando cuestionado por la investigadora sobre la intensidad del prurito, a pesar de que la compresa hubiese sido aplicada apenas en la parte anterior del tercio medio del antebrazo izquierdo. En cuanto a este episodio, a pesar de que son bastante raras las reacciones alérgicas a la *C. recutita*, estas pueden ocurrir, por eso uno de los criterios de exclusión previa a la investigación fue exactamente la respuesta afirmativa del paciente a alguna reacción adversa a la camomila o a cualquier planta de la familia *Asteraceae* o *Compositae*.

Es importante elucidar que los locales en los cuales fueron aplicadas las compresas, tanto en los grupos experimentales como en el grupo de control de toxicidad, continuaron a ser evaluados, adicionalmente, por dos días más después de su aplicación, para investigar señales y síntomas de toxicidad tardías, lo que no se verificó en ninguno de los otros sujetos que aceptaron participar de la investigación. En cuanto al caso de prurito presentado en uno de los sujetos de la muestra, hubo la regresión del síntoma en 72 horas, sin necesidad de cualquier intervención medicamentosa.

Conclusión

La estandarización de materias primas vegetales, desde la selección de la especie, siembra, cultivo, cosecha, secado, almacenamiento y evaluación de la calidad es de fundamental importancia principalmente si su utilización posee finalidad terapéutica, como fue el caso de esta investigación.

Por medio de los resultados obtenidos fue posible inferir, considerando un α de 5%, que la infusión de la *C. recutita* presenta toxicidad mínima o casi nula con relación a la aplicación tópica. Se resalta también que el presente estudio demostró que la concentración de 2,5%, para la infusión de inflorescencias de la *C. recutita*,

cuando aplicada con finalidad antiinflamatoria para flebitis provenientes de aplicaciones intravenosas periféricas de quimioterapia, es tan eficaz como la concentración sugerida por la literatura, 3 a 10%.

Esta investigación contribuye para la innovación de la práctica clínica en enfermería, una vez que sugiere una alternativa para el tratamiento de flebitis provenientes de aplicaciones intravenosas periféricas de quimioterapia antineoplásica. Además, ofrece subsidios teóricos para el curso metodológico a ser adoptado cuando se desea la utilización clínica de fitoterapéuticos.

Referencias

- Machado AF, Pedreira MLG, Chaud MN. Adverse events related to the use of peripheral intravenous catheters in children according to dressing regimens. *Rev Latino-am Enfermagem*. maio-junho 2008;16(3):362-7.
- Reis PED, Capucho CR, Vasques CI, Carvalho EC. Efeitos adversos identificados em local de infusão intravenosa periférica por drogas quimioterápicas. *Cienc Enferm*. 2008;14(2):55-64.
- Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN 197/1997 [acceso: 23 set 2009]. Disponible em: <http://www.portalcofen.gov.br/2007/materias.asp?ArticleID=7041>
- Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 90, de 18 de março de 2004. Determina publicação do "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos". *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF): Imprensa Oficial; março 2004. Seção 1.
- Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 89, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília (DF): Imprensa Oficial; março 2004. Seção 1.
- Farmacopéia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. Parte 2, Fascículo 1.
- United States Pharmacopeia (USP) 28. 28ª. ed. Rockville:United State Convention; 2005.
- Dowd LE. Spectrophotometric Determination of Quercetin. *Anal Chem* 1959;31(7):1184-7.
- Jay M, Gonnet J, Wollenweber E, Voirin B. Sur L'analyse. Qualitative des Aglycones Flavoniques dans Une Optique Chimiotaxinomique. *Phytochemistry* 1975;14:1605-12.
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacodinâmica e a quantificação da droga. In: Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. *Farmacologia integrada*. 2ª ed. Barueri (SP): Manole; 2004. p. 57-68.
- Infusion Nursing Society. *Infusion Nursing Standards of Practice*. *J Infusion Nurs*. 2006;29(1):S58-60.
- Coutinho V, Coutinho MA. Análise do exame hematológico. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini P. *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo (SP): Atheneu; 2001. p. 1081.
- Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3. ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- Hamilton LC. *Statistics with STATA*. Califórnia: Thomson – Brooks/Cole; 2004.
- Franke R, Schilcher H. *Chamomile: industrial profiles*. New York (NY): Taylor and Francis Group; 2005.
- Szelenyi IO, Thiemer K. Pharmacological experiments with compounds of chamomile: Experimental studies of the ulcerprotective effect of chamomile. *Planta Med*. 1979; 35:218-27.
- Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. *Fitoterapia racional: um guia para as ciências da saúde*. 4. ed. São Paulo (SP): Manole; 2002.
- Maiche AG, Grohn P, Maki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta Oncol*. 1991;30(3):395-6.
- Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent*. 1991;66(3):361-9.
- Santoro M. Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite das fraldas – estudo multicêntrico. *Rev Paul Pediatr*. 1998;16(2):69-76.
- Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wenczler R, Rauhut K, et al. Vergleichende prüfung von Kamillosan® Creme gegenüber steroidalen (0,25% Hydrocortison, 0,75% Fluocortinbutylester) und nichtsteroidalen (5% Bufexamac) externa in der erhaltungstherapie von ekzemerkrankungen. *Z Hautkr* 1985;60(3):270-7.
- Kern E, Schmidinger M, Locker GJ, Kopp B. Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13-14):337-42.
- Blumenthal, M. *The complete german commission E monographs – therapeutic guide to herbal medicines*. Boston: American Botanical Council; 1998.
- WHO. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva: World Health Organization; 1999.

25. PDR for herbal medicines. 2ª ed. Montvale: Medical Economics Company; 2000.

Recibido: 7.10.2009
Aceptado: 24.5.2010

Como citar este artículo:

Reis PED, Carvalho EC, Bueno PCP, Bastos JK. Aplicación clínica de la *Chamomilla recutita* en flebitis: estudio de la curva dosis-respuesta. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. jan.-feb. 2011 [acceso: ____/____/____];19(1):[09 pantallas]. Disponible en: _____

URL

día año
mes abreviado con punto